COLLECTION POLITIQUES PUBLIQUES ET santé

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

L'usage des substances antimicrobiennes en production animale : position des experts et des gouvernements

Québec

L’usage des substances antimicrobiennes en production animale : position des experts et des gouvernements

Revue des connaissances scientifiques

Direction de la santé environnementale
et de la toxicologie

Juillet 2012

Institut national
de santé publique
Québec

AUTEUR

Pierre Chevalier, Ph. D.
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

AVEC LA COLLABORATION DE

Lucie Dutil*, D.M.V., M. Sc.
Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (PICRA), Agence de la santé publique du Canada
* La D[re] Dutil est décédée avant la complétude de ce rapport.

RÉVISION SCIENTIFIQUE

Marie Archambault, D.M.V., M. Sc., Ph. D., A.C.V.M.
Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal

Martine Boulianne, D.M.V., Ph. D.
Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal

Michel Couillard, Ph. D., directeur adjoint
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Marc-Christian Domingo, Ph. D., microbiologiste
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Marie Nadeau, D.M.V., M. Sc.
Laboratoire d'expertise en pathologie animale du Québec, ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec

SECRÉTARIAT

Nicole Dubé
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

Aux membres de l'unité Politiques publiques favorables à la santé, de l'Institut national de santé publique du Québec, qui ont commenté ce document :

Pierre Bergeron, M.D., Ph. D.
Maude Chapados, Ph. D.
Kristina Maud Bergeron, Ph. D.
Roseline Lambert, M. Sc.

L'Institut national de santé publique du Québec a réalisé ce travail grâce au soutien financier du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS).

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : http://www.inspq.qc.ca.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 3[e] TRIMESTRE 2012
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISSN : 1919-1731 (VERSION IMPRIMÉE)
ISSN : 1919-174X (PDF)
ISBN : 978-2-550-65920-4 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-65921-1 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2012)

AVANT-PROPOS

Ce rapport s'inscrit dans l'offre de services que l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a présentée au ministère de la Santé et des Services sociaux pour le soutenir dans la mise en œuvre de l'article 54 de la Loi sur la santé publique du Québec. En vertu de cet article, le ministre de la Santé « est d'office le conseiller du gouvernement sur toute question de santé publique. Il donne aux autres ministres tout avis qu'il estime opportun pour promouvoir la santé et adopter des politiques aptes à favoriser une amélioration de l'état de santé et de bien-être de la population. À ce titre, il doit être consulté lors de l'élaboration des mesures prévues par les lois et règlements qui pourraient avoir un impact significatif sur la santé de la population. »

C'est donc en lien avec cette mission de soutien de l'INSPQ que la Table de coordination nationale de santé publique (TCNSP) a proposé, à la suite du dépôt en février 2008 du rapport de la Commission sur l'avenir de l'agriculture et l'agroalimentaire québécois (CAAAQ), la mise en chantier d'un avis scientifique portant sur la question de l'impact des politiques agroalimentaires sur la santé. Cet avis devait alors alimenter la réflexion du gouvernement québécois dans sa volonté de renouveler ses politiques publiques du secteur agroalimentaire en 2010. Étant donné l'intérêt et la diversité des sujets à couvrir ainsi que l'expertise disponible à l'INSPQ, les travaux lancés ont finalement conduit à la production d'une collection de six rapports traitant d'enjeux distincts de santé publique en lien avec le secteur agroalimentaire.

Des six rapports proposés, quatre sont des avis qui exploitent la littérature scientifique et les meilleures données disponibles. Ces quatre avis couvrent respectivement les volets suivants : les blessures à la ferme, les impacts de l'agriculture sur la qualité de vie des communautés rurales et périurbaines, les saines habitudes de vie et l'obésité, et l'usage de pesticides dans la production d'aliments agricoles. Les deux autres rapports constituent, quant à eux, des portraits des positions scientifiques et politiques divergentes à l'égard de pratiques agricoles précises, soit l'usage d'hormones dans la production animale et le présent rapport, à l'égard de l'emploi des antibiotiques en médecine vétérinaire.

RÉSUMÉ

Tout usage de substances antimicrobiennes, comme les antibiotiques, peut entraîner la sélection de souches de microorganismes résistants (le plus souvent des bactéries). Les effets de cette résistance chez les humains sont étudiés depuis longtemps, d'où les recommandations d'un usage judicieux en toutes circonstances. En ce qui concerne les usages vétérinaires, ils contribuent aussi au problème de la résistance, situation toutefois moins élucidée. L'usage des substances antimicrobiennes en production animale a une importance cruciale pour la santé des animaux, mais certaines utilisations soulèvent des questionnements, notamment leur emploi à titre de facteurs de croissance (AFC), dont le but est d'améliorer les performances zootechniques.

Les effets potentiels de l'usage des substances antimicrobiennes vétérinaires sur la santé humaine sont encore l'objet de débats. Les proposants de restrictions importantes ou de bannissements estiment que le risque est suffisant pour appliquer le principe de précaution. Quant aux opposants, ils mentionnent qu'en réduire l'usage peut notamment entraîner une dégradation de la santé animale ainsi qu'une augmentation de la transmission de maladies infectieuses entre les animaux et les humains. Un autre aspect du problème est l'absence d'information claire sur le devenir ou le cheminement environnemental des substances antimicrobiennes, à savoir quelles sont les voies par lesquelles elles peuvent atteindre les humains, par exemple, leur cheminement dans l'eau souterraine ou de surface. Il est à noter que ce document ne traite pas de la présence de résidus dans les aliments.

Les autorités gouvernementales de la plupart des pays n'ont pas opté pour des mesures restrictives radicales ou des bannissements tels que ceux adoptés par l'Union européenne. Aux États-Unis ainsi qu'au Canada, les organismes réglementaires, de même que les associations de médecins vétérinaires, font plutôt la promotion d'une meilleure utilisation de ces substances par l'éducation, la formation et une meilleure autorégulation. Au Canada, un comité fédéral-provincial d'experts n'a pas recommandé d'imposer des restrictions d'usages importantes. Au Québec, la position gouvernementale est intégrée à la « Stratégie québécoise de santé et de bien-être des animaux » qui fait la promotion d'un usage judicieux. En matière d'utilisation des agents antimicrobiens, le Québec est aligné sur les conditions effectives au Canada (sauf en ce qui concerne l'obligation de la prescription vétérinaire qui est unique au Québec), notamment dans le contexte où l'homologation et les conditions générales d'usage de ces substances sont de juridiction fédérale.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURE VII

INTRODUCTION 1

1 LA MÉTHODOLOGIE 3

2 LES ANTIMICROBIENS/ANTIBIOTIQUES ET LEUR USAGE CHEZ LE BÉTAIL 5

2.1 Les définitions 5
2.2 Les grandes classes d'antibiotiques 6
2.3 Les principaux modes d'action des antibiotiques 9
2.4 La classification des antibiotiques selon leur importance en santé humaine 9
2.5 L'usage des substances antimicrobiennes en élevage 12

3 LÉGISLATION ET RÉGLEMENTATION CONCERNANT L'UTILISATION DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AU CANADA ET AU QUÉBEC 15

3.1 Cadre légal au Canada et au Québec 15
3.2 L'usage des agents antimicrobiens sous une forme non homologuée 16

4 CERTAINS USAGES DES AGENTS ANTIMICROBIENS ET PROCESSUS DE RÉSISTANCE À CES SUBSTANCES 19

4.1 Les antibiotiques comme facteurs de croissance (AFC) 20
4.2 La résistance au ceftiofur (groupe des céphalosporines) chez *Salmonella* Heidelberg 21
4.3 La résistance aux fluoroquinolones chez *Campylobacter* spp. 23
4.4 La résistance à la nourséothricine chez *Escherichia coli* 25
4.5 La résistance à la vancomycine chez *Enterococcus faecium* 26

5 LE POSITIONNEMENT DE L'OMS ET DE L'EUROPE 27

5.1 L'Organisation mondiale de la Santé 27
5.2 L'Union européenne 27
5.3 L'expérience de certains pays européens à la suite du bannissement des AFC 28
5.4 Les constats 30

6 LES POSITIONS HORS DE L'EUROPE 33

6.1 L'Australie et la Nouvelle-Zélande 33
6.2 Les États-Unis 33
6.3 Le Canada 35
6.4 Le Québec 36

7 APPRÉCIATION DES EFFETS POSSIBLES POUR LA SANTÉ PUBLIQUE : DES VISIONS DIVERGENTES 39

CONCLUSION 43

RÉFÉRENCES 45

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURE

Tableau 1 Principales familles d'antibiotiques utilisées chez les humains 7

Tableau 2 Principaux modes d'action des grandes familles d'antibactériens 9

Tableau 3 Classification de l'importance d'agents antimicrobiens utilisés en médecine humaine 10

Tableau 4 Résumé des caractéristiques de chacune des catégories d'agents antimicrobiens, en fonction de leur usage en médecine humaine 11

Tableau 5 Types d'utilisation des substances antimicrobiennes chez le bétail 12

Tableau 6 Liste des principales substances antimicrobiennes utilisées comme facteur de croissance chez le porc à l'engraissement au Québec.....21

Figure 1 Pourcentage d'isolats résistants au ceftiofur chez : *E. coli* provenant de viande de poulet vendue au détail; *Salmonella* Heidelberg provenant de viande de poulet vendue au détail et provenant d'isolats humains.....23

INTRODUCTION

Les premières substances antimicrobiennes ont été découvertes il y a plus d'un siècle et elles se sont avérées d'une importance majeure pour contrer les maladies infectieuses. L'usage de ces substances est incontournable et essentiel, tant en médecine humaine que vétérinaire. Cependant, presque tous les microorganismes ciblés par les agents antimicrobiens possèdent la capacité d'y devenir résistants. Dans ce contexte, des lignées microbiennes résistantes (antibiorésistantes dans le cas des antibiotiques) apparaissent régulièrement et il est reconnu qu'un usage accru, prolongé ou inapproprié des produits antimicrobiens est un facteur de risque d'apparition de cette résistance.

En ce qui concerne plus particulièrement la médecine vétérinaire, les produits antimicrobiens sont notamment utilisés pour les mêmes raisons que chez les humains, soit à des fins curatives. Ils sont aussi employés à des fins prophylactiques, des traitements visant à prévenir l'apparition ou la dissémination d'une infection dans un élevage ou un troupeau. L'élevage ou le troupeau complet reçoit alors ces traitements de manière préventive. Les agents antimicrobiens vétérinaires peuvent aussi être utilisés pour favoriser la croissance des animaux (agents antimicrobiens comme facteurs de croissance — AFC), ces derniers recevant alors des antibiotiques à très petites doses durant une période plus ou moins longue, habituellement durant la phase de croissance active.

Dans un premier temps, ce rapport décrit brièvement les grandes familles d'antimicrobiens vétérinaires, leurs usages courants ainsi que leur classification au regard de leur importance en santé humaine. La législation provinciale et fédérale est par la suite sommairement décrite. Suivent une série d'exemples d'usages vétérinaires qui ont pu avoir des impacts chez les humains. Le cheminement européen ayant mené à une restriction de leur usage est ensuite présenté, suivi des positions de pays non européens. Finalement, une description des conséquences potentielles sur la santé publique conclut le rapport.

1 LA MÉTHODOLOGIE

L'information utilisée pour rédiger ce document a été colligée de plusieurs sources, la dernière mise à jour datant du printemps 2012. D'abord, une recherche dans les bases de données comme Medline, Biosis et Current Contents a permis de recueillir un certain nombre de publications scientifiques. Cependant, des rapports préparés par diverses organisations internationales (comme l'Organisation mondiale de la Santé), supragouvernementales (notamment la Commission européenne et l'Autorité européenne de sécurité des aliments), gouvernementales (Santé Canada, Food and Drug Administration, United States Government accountability Office et Danish Institute for Food and Veterinary Research, par exemple) ou institutionnelles ont alimenté l'essentiel de plusieurs chapitres ou sections. Ces documents ont été obtenus en consultant les sites Internet de ces organisations. Tous les documents utilisés dans ce rapport sont publics et accessibles sans requête spéciale, mais il faut noter que certaines publications risquent de ne plus être disponibles sur l'Internet, à la discrétion des propriétaires de sites Web qui peuvent les retirer sans préavis.

Les documents pertinents ont été retenus en fonction des objectifs du rapport, soit de décrire l'impact de l'usage des agents antimicrobiens vétérinaires sur la santé humaine, l'historique du bannissement européen et la position des autres pays, plus précisément le Canada et les États-Unis. Ce rapport n'est donc pas une revue exhaustive de toute la littérature scientifique concernant l'usage des substances antimicrobiennes et la résistance microbienne. Par ailleurs, à l'exception de certains exemples pertinents aux propos, le rapport n'aborde pas l'usage des substances antimicrobiennes chez les humains.

Outre la collecte d'informations écrite, des experts reconnus ont été consultés ou ont participé à la rédaction de ce document. À cet égard, il faut souligner le travail de révision de spécialistes en matière d'usage de substances antimicrobiennes vétérinaires, notamment les D^{res} Marie Archambault et Martine Boulianne, professeures à la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal. Il faut aussi souligner la contribution de monsieur Michel Couillard, directeur adjoint du Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ), de monsieur Marc-Christian Domingo, microbiologiste au LSPQ, ainsi que de la D^{re} Marie Nadeau du Laboratoire d'expertise en pathologie animale du Québec. Ces personnes ont apporté leur éclairage au regard de leurs connaissances en matière d'usage des substances antimicrobiennes et de l'antibiorésistance. Sans leur apport, la rédaction de ce document aurait été hasardeuse et incomplète.

Il est également important de mentionner l'inestimable contribution de la D^{re} Lucie Dutil, épidémiologiste vétérinaire associée au Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux agents antimicrobiens (PICRA). Docteure Dutil peut être considérée comme la corédactrice de ce document. Elle a largement revu, commenté et corrigé plusieurs versions de cet ouvrage à la lumière de son expertise. On doit déplorer son décès prématuré en 2011.

2 LES ANTIMICROBIENS/ANTIBIOTIQUES ET LEUR USAGE CHEZ LE BÉTAIL

2.1 LES DÉFINITIONS

Le terme « antibiotique » (issu des termes grecs *anti*, signifiant « contre » et *bios*, « vie ») a été créé à la fin du 19e siècle. Il désignait initialement toute substance faisant preuve « d'antagonisme », en faible concentration, envers les organismes vivants en général. Au milieu du 20e siècle, la définition a été restreinte à toute substance d'origine naturelle produite par un microorganisme (habituellement une bactérie ou une moisissure) capable d'inhiber la croissance ou de détruire d'autres microorganismes. Depuis, de nombreuses molécules antibiotiques ont été synthétisées ou modifiées en laboratoire (voir section 2.2). Quelle qu'en soit l'origine, deux caractéristiques importantes sont nécessaires pour qu'une substance soit qualifiée d'antibiotique :

1. Être efficace à faible dose.
2. Avoir une toxicité spécifiquement dirigée envers un groupe de microorganismes (donc, être non toxique pour les cellules de l'hôte).

Ces caractéristiques sont importantes puisqu'elles permettent de différencier les antibiotiques d'autres substances, comme les désinfectants qui sont utilisés pour détruire les microorganismes sur diverses surfaces (les produits à base de chlore, par exemple) ou les antiseptiques (les solutions iodées et les rince-bouches) (Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food, 1999; Black, 2005; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1999; Greenwood et Whitley, 2003).

Précision sur les termes utilisés

Le terme « antibiotique » peut être restreint à la désignation d'une molécule qui inactive ou tue les bactéries. Un antifongique s'attaque aux champignons microscopiques et aux moisissures. Un antiviral est actif contre les virus, un antiparasitaire peut viser les parasites microscopiques (ex. : les protozoaires responsables de maladies comme la malaria) ou d'une plus grande dimension, comme les vers intestinaux. L'expression « antimicrobien » désigne plus généralement des molécules inhibant la croissance ou détruisant divers types de microorganismes, incluant donc les antibiotiques. À l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), le terme « antimicrobien » décrit une « substance qui tue ou inhibe la croissance des microorganismes tels que les bactéries, les champignons, les virus ou les parasites ». Malgré cette définition élargie, les auteurs de certains documents mentionnent que « l'emploi du terme antimicrobien ne fait référence qu'aux médicaments ciblant les bactéries », donc des antibiotiques (Gouvernement du Canada, 2009a). Lorsque les bactéries sont la seule cible visée, il est aussi possible d'utiliser le terme « antibactérien » (Office québécois de la langue française, 2006).

Dans le présent document, puisque les agents visés sont presque toujours des bactéries, le terme « antibiotique » est plus souvent utilisé. Le terme « antimicrobien » est aussi utilisé occasionnellement de manière générique lorsqu'il est opportun de désigner d'autres cibles (les parasites, les moisissures ou les virus, par exemple) incluant les bactéries.

De manière générale, le champ d'action d'un agent antimicrobien peut être caractérisé selon :

- son spectre d'action, c'est-à-dire la variété ou la gamme de microorganismes auxquels il s'attaque;
- sa structure chimique (les classes d'antibiotiques, par exemple, voir la section 2.2);
- son mode d'action. Si le spectre d'action d'un agent antimicrobien est vaste, il est alors dit à large spectre, sinon il sera à spectre étroit. Un agent antimicrobien qui limite ou empêche le développement des bactéries sans les tuer est qualifié de « bactériostatique » (ou fongistatique dans le cas des champignons et des moisissures); s'il tue les bactéries, il est qualifié de « bactéricide » (fongicide pour les champignons).

2.2 LES GRANDES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES[1]

Il est courant de classifier les antibiotiques en grandes classes (ou familles), basées sur la similitude de leur structure chimique. Cette similitude reflète habituellement un mode d'action apparenté, bien que des différences existent à l'intérieur d'une même classe. Par ailleurs, les antibiotiques peuvent être « naturels », semi-synthétiques ou synthétiques. Les premiers sont obtenus par des procédés de fermentation par diverses espèces de microorganismes, notamment des moisissures et des bactéries. Les antibiotiques semi-synthétiques sont dérivés d'antibiotiques naturels, mais obtenus par une modification de leur structure en laboratoire. Les composés synthétiques sont exclusivement synthétisés en laboratoire (Archambault et Blouin, 2006).

Les antibiotiques utilisés aujourd'hui appartiennent principalement à une douzaine de grandes familles chimiques (une vingtaine en incluant des groupes mineurs) (tableau 1), lesquelles se divisent en groupes et sous-groupes.

[1] L'information de cette section est tirée de : Bergogne-Bérézin et Dellamonica (1999); Black (2005); Finch *et al.* (2003); Hauser (2007); Walsh (2003).

Tableau 1 Principales familles d'antibiotiques utilisées chez les humains

Famille d'antibiotiques	Exemple de sous-groupes et de composés	Indications habituelles
ß-lactamines	Pénicillines : pénicillines, aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicilline, sulfoxypénicillines Céphalosporines : 1re génération : céphalexin 2e génération : céfoxitin 3e génération : ceftriaxone 4e génération : céfépime 5e génération : ceftobiprole Inhibiteurs de β-lactamases : acide clavulanique Carbapénème : imipénème Monobactame : aztréonam L'ensemble de ces molécules (β-lactamines) ont des spectres d'action très différents.	Infections diverses.
Aminosides	Streptomycine, néomycine, gentamicine, kanamycine	Infections sévères, systémiques et septicémies.
Macrolides	Érythromycine, azithromycine	Infections diverses.
Lincosamides	Lincomycine, clindamycine	
Quinolones (dont les fluoroquinolones)	Il y a quatre générations de fluoroquinolones avec spectres différents : 1re génération : acide nalidixique 2e génération : ciprofloxacxine 3e génération : lévofloxacin (Levaquin) 4e génération : trovafloxacin	Infections diverses, surtout tissulaires difficilement accessibles.
Glycopeptides (antibiopeptidiques)	Vancomycine, gramicidine, téicoplanine	Traitement des infections réfractaires aux autres antibiotiques.
Ansamycines (Rifamycines)	Rifampicine, rifamycine B	Notamment à titre d'antituberculeux et antilépreux.
Amphénicoles	Chloramphénicol	Usages limités, surtout oculaires.
Streptogramines	Quinupristine- dalfopristine	Infections diverses, surtout par les bactéries à Gram négatif*
Nitroimidazoles	Métronidazole	Sites difficiles d'accès, comme infections profondes causées par bactéries anaérobies.
Tétracyclines	Chlortétracycline, oxytétracycline	Utilisation limitée à cause de la résistance microbienne importante.
Sulfamides	Souvent utilisés en association avec le triméthoprime (appartenant à une autre classe)	Infections urinaires notamment (sulfaméthoxazole/triméthoprime). Beaucoup de réactions allergiques.
Polypeptides	Bacitracine	Usage topique.

* La coloration de Gram permet de mettre en évidence certaines caractéristiques de la paroi bactérienne, pour classifier sommairement les bactéries. La coloration de Gram peut être positive ou négative.

Tableau préparé à partir des informations fournies par les références de la note 1.

Dans la famille des β-lactamines, se retrouvent principalement les pénicillines et les céphalosporines, qui possèdent un spectre d'activité assez large et qui sont prescrites pour traiter un grand nombre d'infections. Malgré l'existence d'une importante antibiorésistance à leur égard, elles comptent encore parmi les antibiotiques les plus utilisés. Les céphalosporines de 1re et de 2e génération sont utilisées comme premier traitement en médecine humaine. Les céphalosporines de 3e et de 4e génération sont d'une grande importance en santé humaine, étant surtout réservées pour le traitement des infections réfractaires aux autres antibiotiques (Agence de la santé publique du Canada, 2008; Food and Drug Administration, 2008a). Une céphalosporine de 5e génération, le ceftobiprole, est maintenant employée pour traiter les infections causées par le SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) réfractaires aux autres traitements; c'est dans ce contexte un antibiotique de dernier recours (Zhanel *et al.*, 2008). Il faut mentionner le ceftiofur, une céphalosporine de 3e génération dont l'usage est approuvé pour le traitement des infections respiratoires chez quelques animaux d'élevage, mais qui est largement employé dans d'autres contextes (communication personnelle, Lucie Dutil, Agence de la santé publique du Canada) (voir aussi la section 4.2).

Les aminosides sont une autre importante famille d'antibiotiques. Ils comprennent des molécules comme la néomycine, la kanamycine, la gentamicine et la streptomycine, connues depuis plusieurs décennies et utilisées pour contrôler une grande variété de bactéries.

Les macrolides comprennent des molécules comme l'érythromycine, actives contre plusieurs bactéries pathogènes répandues, particulièrement celles dites à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*[2]). L'azithromycine, un macrolide dérivé de l'érythromycine, est plus active contre les bactéries à Gram négatif et maintenant de plus en plus utilisée dans le traitement des infections causées par les salmonelles.

Certaines quinolones, particulièrement les fluoroquinolones, sont à large spectre. Elles sont actives contre plusieurs bactéries à Gram négatif et à Gram positif ainsi qu'envers les mycoplasmes (bactéries dépourvues de paroi cellulaire), les chlamydias et les rickettsies. Les fluoroquinolones occupent une place majeure en médecine humaine, notamment parce qu'elles peuvent être actives contre des bactéries résistantes à plusieurs autres antibiotiques. Ce sont donc des antibiotiques de dernier recours dans certains cas. Elles sont par ailleurs utilisées en médecine vétérinaire dans plusieurs contextes (voir aussi la section 4.3).

Dans la famille des glycopeptides, l'antibiotique le plus connu est la vancomycine, un agent thérapeutique de dernier recours en médecine humaine contre les infections à Gram positif difficiles à traiter, notamment celles causées par le SARM et les entérocoques. La vancomycine est surtout connue à cause de la bactérie *Enterococcus* spp. dont certaines souches ont développé une résistance à son égard, surtout en milieu hospitalier (*Enteroccocus* résistant à la vancomycine — ERV) (voir aussi la section 4.5).

[2] Certaines souches de *S. pyogenes* sont connues sous l'appellation populaire de « bactérie mangeuse de chair ».

Par ailleurs, il faut faire état des ionophores, un groupe d'antibiotiques non utilisés en médecine humaine, mais employés en élevage animal pour lutter contre des infections parasitaires (Butaye *et al.*, 2003). Ces substances sont qualifiées d'anticoccidiens, puisqu'elles permettent surtout de lutter contre les coccidies, des parasites qui colonisent le tube digestif des animaux. À noter que l'inclusion des anticoccidiens dans le groupe des antibiotiques n'est pas universelle. Au Canada, les poulets élevés « sans antibiotiques » ne reçoivent pas d'ionophores, alors que ce n'est pas le cas en Europe où l'appellation « sans antibiotiques » permet encore l'utilisation de quelques ionophores (communication personnelle, Martine Boulianne, Université de Montréal).

2.3 LES PRINCIPAUX MODES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES[3]

Les modes d'action sont notamment influencés par les différences structurales et métaboliques entre les cellules microbiennes et animales. Le tableau 2 donne la liste des cinq principaux modes d'action et présente les grandes familles chimiques d'antibiotiques associées à chacun d'eux.

Tableau 2 Principaux modes d'action des grandes familles d'antibactériens*

Mode d'action	Familles d'antibiotiques impliquées
Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.	ß-lactamines, glycopeptides (vancomycine) et polypeptides (bacitracine)
Inhibition de la synthèse ou du fonctionnement de la membrane plasmique.	Polymyxines
Inhibition de la synthèse des protéines.	Aminosides, tétracyclines, macrolides et lincosamides
Inhibition de la synthèse de l'acide nucléique (ADN).	Quinolones et certains ansamycines
Inhibition du métabolisme intermédiaire (acide folique, impliqué dans la synthèse des nucléotides).	Sulfamides, triméthoprime

* Informations du tableau compilées d'après Alanis (2005), Archambault et Blouin (2006), Auckenthaler (1999), Greenwood et Whitley (2003).

2.4 LA CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES SELON LEUR IMPORTANCE EN SANTÉ HUMAINE

Il faut rappeler qu'une bonne part de la résistance aux antibiotiques, chez les humains, est d'abord attribuable aux usages faits en médecine humaine (Bonten et Mascini, 2003). Cela étant, la transmission de l'antibiorésistance depuis les animaux d'élevage (par le biais, par exemple, de bactéries résistantes se retrouvant dans les aliments ou l'environnement) est possible.

À cet égard, plusieurs classifications permettant de souligner l'importance plus particulière de certains antibiotiques ont été proposées. Ces classifications mettent en relief le lien entre l'importance clinique de certains agents antimicrobiens en médecine humaine et leur usage vétérinaire. La classification proposée par Santé Canada est présentée au tableau 3. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) Collignon *et al.* (2009), ainsi que la Food and

[3] L'information de cette section tirée de : Bergogne-Bérézin et Dellamonica (1999); Black (2005); Finch *et al.* (2003); Hauser (2007); Walsh (2003).

Drug Administration (FDA) des États-Unis (Food and Drug Administration, 2003), proposent une classification similaire.

Tableau 3 Classification de l'importance d'agents antimicrobiens utilisés en médecine humaine

Catégories d'importance en médecine humaine		Classe d'antimicrobiens
I	Très haute importance	Carbapénems
		Céphalosporines de 3ième et de 4ième génération
		Fluoroquinolones
		Glycopeptides
		Glycylcyclines
		Kétolides
		Lipopeptides
		Monobactams
		Nitroimidazoles (métronidazole)
		Oxazolidinones
		Associations pénicilline-inhibiteur de β-lactamase
		Polymyxines (colistine)
		Agents thérapeutiques contre la tuberculose (ex. : éthambutol, isoniazide, pyrazinamide et rifampine)
II	Haute importance	Aminoglycosides (sauf les agents topiques)
		Céphalosporines – Première et deuxième générations (y compris les céphamycines)
		Acide fusidique
		Lincosamides
		Macrolides
		Pénicillines
		Quinolones (sauf les fluoroquinolones)
		Streptogramines
		Triméthoprime/sulfaméthoxazole
III	Importance moyenne	Aminocyclitols
		Aminoglycosides (agent topique)
		Bacitracines
		Fosfomycine
		Nitrofuranes
		Phénicoles
		Sulfamides
		Tétracyclines
		Triméthoprime
IV	Importance faible	Flavophospholipols
		Ionophores

Tiré de : Santé Canada (2009).

Cette classification utilise des critères prédéfinis pour regrouper les agents antimicrobiens en différentes catégories, en fonction de l'impact qu'aurait le développement d'une résistance à leur égard. Le développement d'une résistance à un médicament antimicrobien de haute importance en médecine humaine aura des conséquences potentielles plus graves.

Les principaux critères de catégorisation sont : l'indication de l'usage d'un médicament antimicrobien et sa disponibilité, son utilisation en médecine humaine, son spectre d'activité ainsi que son efficacité. Un médicament préférentiellement utilisé pour combattre des infections graves sera jugé important et les agents antimicrobiens pour lesquels il existe très peu ou pas de substances de remplacement sont aussi considérés comme plus importants. Le tableau 4 résume l'essentiel de cette catégorisation.

Tableau 4 Résumé des caractéristiques de chacune des catégories d'agents antimicrobiens, en fonction de leur usage en médecine humaine

Catégorie	Option de traitement d'infections graves chez les humains*	Absence ou rareté de médicaments de remplacement
I. Très haute importance	Oui	Oui
II. Haute importance	Oui	Non
III. Importance moyenne	Non	Non
IV. Faible importance	Sans objet	Sans objet

* Les infections graves sont celles qui entraînent une morbidité significative exigeant des soins d'urgence, incluant une hospitalisation et (ou) la mortalité, si elles ne sont pas traitées.

Adapté de Santé Canada (2009).

Chacune des catégories établies par Santé Canada peut être sommairement décrite comme suit (Gouvernement du Canada, 2009a) :

Catégorie I : très haute importance

Ces agents antimicrobiens sont de très haute importance en médecine humaine, parce qu'ils sont essentiels dans le traitement d'infections graves et parce qu'il y a que très peu ou pas de substances de remplacement permettant un traitement efficace en cas d'émergence d'une résistance.

Catégorie II : haute importance

Cette catégorie comprend les agents antimicrobiens qui peuvent être utilisés pour traiter plusieurs types d'infections pour lesquelles des médicaments de remplacement sont généralement disponibles. Les bactéries résistantes aux médicaments de cette catégorie sont en général sensibles aux médicaments de la catégorie I, qui peuvent être utilisés en dernier recours.

Catégorie III : importance moyenne

Les agents antimicrobiens de cette catégorie sont utilisés pour le traitement d'infections pour lesquelles des médicaments de remplacement sont habituellement disponibles. Les infections causées par des bactéries résistantes à ces médicaments peuvent être traitées à l'aide d'agents de catégorie I ou II.

Catégorie IV : antibiotiques de faible importance

Les agents antimicrobiens de cette catégorie ne sont habituellement pas utilisés en médecine humaine.

2.5 L'USAGE DES SUBSTANCES ANTIMICROBIENNES EN ÉLEVAGE

Chez les animaux d'élevage, les composés antimicrobiens peuvent être utilisés à trois fins : usage thérapeutique, prophylactique ainsi qu'à titre de facteurs (promoteurs) de croissance (tableau 5). À titre prophylactique et curatif, les antibiotiques servent à guérir ou prévenir les infections. L'usage prophylactique est souvent employé à l'échelle d'un troupeau ou d'un élevage complet lorsqu'il y a une menace d'infection généralisée, ou parce qu'il est connu que, de manière générale, les animaux d'un groupe d'âge (par exemple, traitement en pouponnière chez les porcelets) ou d'un site d'élevage particulier, sont hautement susceptibles d'être atteints par une infection (par exemple, l'entérite nécrotique chez les poulets). Les usages à titre de facteur de croissance font l'objet d'une présentation plus particulière à la section 5.1.

Tableau 5 Types d'utilisation des substances antimicrobiennes chez le bétail

Utilisation	But	Voie d'administration	Groupes d'animaux visés
Thérapeutique*	Traiter une infection en cours.	Ingestion (aliments et eau d'abreuvement) ou injection (notamment chez les porcs et les bovins).	Animaux malades. Lorsqu'administré par voie orale, il arrive que tous les animaux du groupe soient traités, incluant ceux sans signe clinique.
Prophylactique*	Prévenir une infection chez un lot d'animaux avant l'apparition des premiers signes cliniques.	Habituellement par ingestion (surtout par la nourriture, mais aussi parfois par l'eau); possibilité par injection (comme les œufs en couvoir).	Groupes spécifiques (ex. : porcelets en post-sevrage) ou avec un statut sanitaire particulier (ex. : traitement préventif de l'entérite nécrotique dans des élevages de poulets où la maladie s'est manifestée antérieurement)
Facteur de croissance	Favoriser le gain de masse de l'animal.	Habituellement par les aliments (commerciaux ou fabriqués à la ferme).	Tous les animaux d'un groupe d'âge, d'un lot ou d'un troupeau donné.

* Une utilisation combinant un usage thérapeutique et prophylactique est appelée « métaphylaxie ».

Adapté de Santé Canada, 2002a, avec la collaboration de Lucie Dutil (Agence de la santé publique du Canada).

Règle générale, les critères médicaux requis pour un usage des antibiotiques sont (Klopfenstein, 2004a) :

- l'antibiotique doit être efficace contre le microorganisme pathogène visé;
- la dose utilisée doit être suffisante pour tuer ou inactiver le microorganisme pathogène;
- la durée du traitement doit permettre l'élimination du microorganisme visé.

Par ailleurs, il importe de souligner à nouveau que tout usage d'antibiotiques, même justifié et judicieux, entraîne éventuellement le développement ou la sélection de souches microbiennes résistantes. Il ne faut donc pas seulement imputer le développement de l'antibiorésistance à des pratiques inappropriées ou abusives. Les antibiotiques sont en fait le seul groupe de médicaments qui, lorsqu'administrés à quelques individus, peuvent avoir un impact sur des populations entières (Weiss *et al.*, 2011). Le risque de développement de

la résistance sera d'autant plus important que l'usage sera fréquent (en continu ou répété) et étendu à une forte proportion d'un troupeau (McEwen 2002).

Les quantités d'agents antimicrobiens utilisées chez les animaux ne sont pas spécifiquement connues, mais il existe des estimations, tant au Canada qu'aux États-Unis. Dans le premier cas, pour l'année 2006, l'Agence de la santé publique du Canada estime, à partir de données qui lui ont été fournies par l'Institut canadien de la santé animale, que 1,76 million de kilogrammes d'ingrédients actifs[4] ont été utilisés au Canada pour traiter tant les animaux de ferme que ceux de compagnie (surtout les chats et les chiens) (Gouvernement du Canada, 2009a). Aux États-Unis, il a été révélé que 13,1 millions de kilogrammes d'agents antimicrobiens (aussi sur la base d'ingrédients actifs) ont été vendus pour un usage vétérinaire en 2009, comparativement à 3,3 millions de kilogrammes destinés aux humains, ce qui veut dire que 80 % des antibiotiques utilisés dans ce pays sont pour un usage vétérinaire (House of Representatives, 2011; Food and Drug Admistration, 2009a; Food and Drug administration, 2010a). En France, en 2002, la quantité d'antibiotiques utilisée en médecine vétérinaire était de 1 300 tonnes, soit 1,8 fois plus que le tonnage utilisé en médecine humaine, donc 64 % des usages dédiés aux animaux (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2006b).

[4] Par « ingrédients actifs », on entend l'antimicrobien à l'état pur. Dans une préparation médicamenteuse, les ingrédients actifs sont presque toujours accompagnés ou enrobés d'autres substances, inactives sur le plan pharmacologique, dont le rôle peut être multiple, comme favoriser l'absorption du médicament, assurer sa stabilité, servir d'émollient ou de support physique aux molécules actives, etc.

3 LÉGISLATION ET RÉGLEMENTATION CONCERNANT L'UTILISATION DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AU CANADA ET AU QUÉBEC

3.1 CADRE LÉGAL AU CANADA ET AU QUÉBEC

L'usage des médicaments vétérinaires au Canada est d'abord régi par une législation fédérale, alors que la pratique de la médecine vétérinaire incluant la prescription, la vente ou la commercialisation des médicaments est régie par des lois provinciales.

Les médicaments vétérinaires doivent être homologués par la Direction des médicaments vétérinaires (DMV) de Santé Canada, tel que précisé dans la Loi sur les aliments et drogues, plus particulièrement les parties I et II de l'annexe F. Dans ce contexte, chaque médicament autorisé porte un numéro d'identification (DIN[5] ou « Drug Identification Number »); il doit être fabriqué dans un établissement autorisé et avoir une étiquette réglementaire.

Le cadre légal québécois qui s'applique aux médicaments vétérinaires comprend la Loi sur les médecins vétérinaires, la Loi sur la pharmacie, la Loi sur la protection sanitaire des animaux ainsi que quelques règlements, comme le Règlement sur les conditions et les modalités de vente des médicaments, le Règlement sur les ordonnances des médecins vétérinaires, ainsi que le Règlement sur les prémélanges médicamenteux et les aliments médicamenteux.

Au Québec, contrairement à la pratique vétérinaire des autres provinces canadiennes, tous les antibiotiques utilisés chez les animaux, incluant les promoteurs de croissance, doivent être prescrits par un médecin vétérinaire. Le producteur ou l'éleveur doit donc obligatoirement obtenir une ordonnance avant d'administrer un antibiotique. Dans les autres provinces, la plupart des médicaments vétérinaires, incluant les agents antimicrobiens, peuvent être achetés sans prescription. Par ailleurs, toujours au Québec, les entreprises de fabrication d'aliments pour animaux (couramment appelés « moulées ») peuvent préparer et vendre des aliments médicamentés si elles ont préalablement obtenu un permis délivré par le gouvernement du Québec ainsi qu'une ordonnance d'un médecin vétérinaire. L'ajout de médicaments aux aliments du bétail au Québec doit cependant se faire conformément à deux lois fédérales : la Loi sur les aliments et drogues ainsi que la Loi relative aux aliments du bétail. Ces entreprises de fabrication doivent, au même titre qu'un éleveur, respecter les conditions inscrites sur l'ordonnance. Cette dernière spécifie les conditions d'administration du médicament, notamment la période de retrait (entre l'arrêt du médicament et l'abattage de l'animal), afin que la carcasse ne contienne pas de résidus à une concentration supérieure à celle autorisée par la réglementation fédérale.

[5] Voir : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/dinfs_fd-fra.pdf.

Au Québec, les seules personnes légalement habilitées à vendre des médicaments vétérinaires sont les pharmaciens[6] et les médecins vétérinaires. Dans les faits, la plupart des producteurs et des éleveurs obtiennent les médicaments directement du médecin-vétérinaire praticien. L'obligation de l'ordonnance fait donc en sorte qu'il est interdit d'offrir un antibiotique d'usage vétérinaire en vente libre, contrairement à ce qui se fait ailleurs au Canada ainsi qu'aux États-Unis.

3.2 L'USAGE DES AGENTS ANTIMICROBIENS SOUS UNE FORME NON HOMOLOGUÉE

Il est possible, dans certaines circonstances, d'utiliser un médicament pour un usage dit non homologué par le gouvernement. Ainsi, en fonction des articles C.08.010 et C.08.011 du Règlement sur les aliments et drogues (règlement fédéral), un médecin vétérinaire peut faire une demande d'utilisation, de manière urgente, à la La DMV afin d'importer et d'utiliser un médicament pour lequel il n'existe aucune homologation au pays. Le médecin vétérinaire doit cependant fournir plusieurs renseignements et démontrer que son diagnostic est adéquat pour justifier le recours au médicament non homologué. La DMV peut refuser la demande si elle croit que cet usage est injustifié ou pourrait représenter un risque pour la santé animale ou publique.

Par ailleurs, il existe quatre autres situations où il est possible d'utiliser un médicament vétérinaire dont la vente est généralement permise au Canada, mais sous une forme non homologuée[7].

1. Utilisation des médicaments en dérogation des directives de l'étiquette :

Une pratique particulière de la médecine vétérinaire est l'usage de médicaments en dérogation des directives de l'étiquette (UDDE), communément appelée « prescription hors étiquette ». L'étiquette standard d'un médicament indique normalement la posologie, les précautions d'administration, la période de retrait (si applicable), la maladie visée ainsi que l'espèce animale ciblée. L'UDDE permet de prescrire légalement un médicament, à une posologie différente, ou pour une autre espèce, pendant une durée ou par une voie d'administration autre, ainsi que pour une maladie différente que celle visée par l'étiquette (Santé Canada, 2004). L'UDDE vétérinaire permet notamment le traitement de maladies chez des espèces animales dites « mineures » (comme les ovins, les caprins, les ratites, etc.) pour lesquelles il existe peu de médicaments homologués, compte tenu de la faible part de marché pour les entreprises pharmaceutiques. L'UDDE chez les animaux destinés à l'alimentation n'est pas recommandée ni approuvée par la Direction des médicaments vétérinaires de Santé Canada (Gouvernement du Canada, 2009a). Elle est cependant habituellement permise par les lois provinciales encadrant la pratique de la médecine vétérinaire.

[6] Bien que n'importe quelle pharmacie puisse vendre un médicament à usage vétérinaire, ce sont habituellement des comptoirs spécialisés en la matière qui les vendent.

[7] À titre indicatif, consulter l'utilisation de médicaments vétérinaires non approuvés. Direction des médicaments vétérinaires à http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/faq/faq_unapproved-nonapprouves_drugs-medicaments-fra.php.

Chez la volaille, une fiche d'élevage décrivant l'utilisation des médicaments doit parvenir à l'Agence canadienne d'inspection des aliments avant l'abattage des animaux. Afin d'éviter la présence de résidus de médicaments, dans le cas d'une UDDE, le médecin vétérinaire prescripteur doit obligatoirement consulter le *Canadian Global Food Animal Residue Avoidance Databank* pour obtenir une recommandation en matière de délai d'attente qui sera jointe à la fiche d'élevage avec la copie de l'ordonnance.

L'UDDE n'est pas une pratique spécifique au Canada, étant aussi utilisée ailleurs. Aux États-Unis, l'UDDE est encadré par le *Animal Medicinal Drug Use Clarification* (AMDUCA) qui permet d'interdire certains UDDE (Comyn, 2003). Au Canada, la DMV exige du fabricant que soit mentionnée sur l'étiquette une recommandation de ne pas utiliser certains médicaments[8] dans toutes autres conditions que celles pour lesquelles le produit a été homologué. Cependant, selon les législations provinciales qui encadrent l'utilisation des antibiotiques, il est légal de passer outre ces recommandations spécifiques en UDDE.

2. Importation pour usage personnel (IUP)

Il est interdit d'importer des médicaments non homologués à des fins de vente au Canada. Cependant, la politique d'importation pour usage personnel permet à un propriétaire d'animaux d'obtenir une quantité correspondant à un approvisionnement de 90 jours pour la plupart des médicaments vétérinaires. Cet usage doit se faire selon le mode d'emploi ou ce qui constitue une utilisation dite raisonnable. En 2008, un rapport d'un groupe de travail créé par Santé Canada proposait de revoir les modalités de l'IUP puisque le ministère s'inquiétait du fait que plusieurs produits importés ne répondaient pas aux normes en matière de sécurité et d'environnement[9]. Puisque cela pourrait représenter un problème si ces médicaments non homologués sont administrés sans supervision vétérinaire, Santé Canada a obtenu un avis juridique au sujet d'un amendement au Règlement sur les aliments et drogues visant à restreindre l'importation. Au Québec, un éleveur qui importe un antibiotique pour un usage personnel à la ferme doit, selon la législation provinciale, avoir obtenu au préalable une prescription vétérinaire.

3. Ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA)

Santé Canada (2002b) définit un IPA comme suit : « Toute substance ou tout mélange de substances qui, lorsqu'il sert à la fabrication d'un médicament, devient un ingrédient actif du produit pharmaceutique. Ces substances doivent en principe procurer une activité pharmacologique ou un autre effet directement recherché suite au diagnostic, comme la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou encore, modifier la structure et la fonction de l'organisme ».

Les ingrédients pharmaceutiques actifs ne peuvent pas être distribués directement aux animaux, car ils sont trop concentrés ou doivent faire l'objet d'une préparation particulière dans une formulation adéquate. Généralement, c'est le pharmacien ou le médecin

[8] La DMV ne peut pas exiger qu'il soit inscrit « interdiction » sur l'étiquette quant à certains usages. Il est plutôt inscrit qu'il est recommandé qu'un médicament « ne devrait pas être utilisé en dérogation des directives de l'étiquette ». Pour en savoir plus sur l'UDDE, consultez : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/label-etiquet/pol_eldu-umdde-fra.php.

[9] Voir : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/vet/consultations/oui-iup/consultation-fra.php.

vétérinaire qui effectue cette préparation. La plupart des IPA sont habituellement importés par des pharmaciens et des médecins vétérinaires pour des préparations magistrales (voir paragraphe suivant).

4. Préparation magistrale

La pratique de la médecine vétérinaire requiert parfois des médicaments dont la posologie ou la concentration ne sont pas disponibles commercialement. La préparation magistrale, une forme d'utilisation de médicaments en dérogation des directives de l'étiquette (UDDE), est un mélange préparé par un pharmacien ou un médecin vétérinaire pour des pharmacothérapies individualisées. Les professionnels autorisés ont la permission de réaliser les mélanges de médicaments selon les normes de pratique professionnelles.

4 CERTAINS USAGES DES AGENTS ANTIMICROBIENS ET PROCESSUS DE RÉSISTANCE À CES SUBSTANCES

Il existe un consensus voulant que l'emploi des agents antimicrobiens, peu importe les circonstances, puisse contribuer au développement de la résistance des microorganismes (Santé Canada, 2002a). Règle générale, on convient que l'usage de ces substances en médecine humaine a une part notable de responsabilité quant à la progression de la résistance (Conseil du médicament, 2007; Marshall et Levy, 2011), situation reconnue sur le plan international par l'OMS qui estime notamment qu'un usage inapproprié (« misuse of antibiotics ») est à la base de la résistance aux agents antimicrobiens (Lubick, 2011). Cela est une constante avec laquelle les cliniciens doivent composer (Weiss *et al.*, 2011). Au Québec, le Programme national de santé publique 2003-2012, reconnait que la résistance aux agents antimicrobiens est un phénomène en progression (Cardinal *et al.*, 2003), notamment en milieu hospitalier (infections nosocomiales), où 60 % des infections sont causées par des bactéries dites multirésistantes (Conseil du médicament, 2007).

L'utilisation des substances antimicrobiennes, notamment des antibiotiques pour lesquels beaucoup d'informations ont été accumulées, peut contribuer à la création de réservoirs de microorganismes résistants (Witte, 2000), ainsi qu'à leur transfert dans l'environnement et la population (McEwen, 2002; Angulo *et al.*, 2004a; Expert Panel on Antibiotic Resistance, 2005; DANMAP, 2008; Gouvernement du Canada, 2009a). Corollairement, toute réduction de l'usage des antibiotiques conduit à une diminution de la « pression de sélection » de microorganismes résistants. Dans ce contexte, Sapkota *et al.* (2011) ont démontré que le retrait des antibiotiques dans des élevages de volaille (tous les usages confondus), en vue d'obtenir une certification « fermes biologiques » (*organic poultry*), s'est traduit par une réduction du pourcentage d'isolats (appartenant au genre *Enterococcus*) résistants à plusieurs antibiotiques. Une étude québécoise visant à identifier la bactérie *Campylobacter jejuni* chez le poulet a montré une plus faible présence de souches résistantes aux antibiotiques (11 substances) chez les élevages « biologiques » (donc sans usage d'antibiotiques comme facteurs de croissance) que les élevages traditionnels (Thibodeau *et al.*, 2011).

L'usage des antibiotiques en production animale augmenterait la prévalence de la résistance chez certaines souches pathogènes, notamment *Campylobacter* spp. et *Salmonella* spp., mais aussi chez des bactéries dites commensales[10] (Expert Panel on Antibiotic Resistance, 2005; Food and Drug Administration, 2004; McEwen, 2002). Ces bactéries sont généralement transmises à l'humain par la chaîne alimentaire (FAO/OIE/WHO, 2003; Hoszowski et Wasyl, 2001; Hsueh *et al.,* 2004; Shea, 2004, Tollefson et Karp, 2004; White *et al*., 2002) mais peuvent l'être aussi par la voie environnementale (Fey *et al.*, 2000, Angulo *et al.*, 2004; Busani *et al*., 2004; D'Costa *et al.*, 2006; Kemper, 2008; Kühn *et al.*, 2005; Singer *et al*., 2003). Elles peuvent ensuite coloniser l'humain, notamment le tractus intestinal ou transférer leur gène de résistance à des bactéries commensales de l'humain (Barza, 2002; Hunter *et al*., 1994; Jensen *et al*., 1999; McDermott *et al.*, 2002).

[10] Une bactérie est dite commensale lorsqu'elle vit dans un hôte sans être nocive ou infectieuse (par exemple, l'ensemble du microbiote intestinal normal).

Le lien entre l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux et l'émergence ou la dissémination de l'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes, pour l'humain, ne fait cependant pas l'unanimité (Phillips *et al.*, 2004; White *et al*., 2002), parce que l'impact de l'usage agricole des antibiotiques sur la santé humaine est difficilement quantifiable. Ceci est principalement dû à la difficulté d'obtenir des données précises, notamment en ce qui concerne la « traçabilité » et le cheminement des microorganismes résistants ou de leurs gènes de résistance, de l'animal à l'humain. Ce chapitre fait état de certains usages vétérinaires, du développement de la résistance microbienne et de son transfert possible aux humains.

4.1 LES ANTIBIOTIQUES COMME FACTEURS DE CROISSANCE (AFC)

Depuis 1950, l'augmentation de la productivité en élevage a été rendue possible à la suite de l'implantation de plusieurs pratiques, comme l'utilisation des antibiotiques pour prévenir et guérir les maladies. Un autre usage des antibiotiques a fait son apparition dans les années 1960, soit leur emploi à titre de facteurs ou promoteurs de croissance (AFC)[11].

L'emploi des antibiotiques comme facteurs de croissance (AFC) (*antibiotic growth promotors* Loi sur la Pharmacie — AGP) permettrait d'améliorer les performances zootechniques (Épidémio-Qualité inc.[12], 2004). Il est notamment postulé que les AFC empêchent les substances nutritives ingérées par l'animal d'être utilisées par les bactéries commensales de l'intestin qui agissent comme des compétiteurs (Laval, 2003). Globalement, il y a amélioration de l'efficacité alimentaire, mesurée par la conversion alimentaire (CA) ainsi qu'une amélioration du gain moyen quotidien moyen (GMQ) (Lévesque *et al.*, 2011). En général, les performances zootechniques pourraient atteindre de 3 à 10 % (Épidémio-Qualité inc., 2004). Toutefois, tel qu'observé chez les porcins, le gain est plus important chez des groupes d'animaux ayant un statut sanitaire qualifié de « traditionnel », comparativement aux troupeaux dits « assainis »[13] (Committee for Medical Products for Veterinary Use, 2007; Lévesque *et al.*, 2011).

Les AFC sont utilisés à des concentrations très faibles, le but n'étant pas d'éliminer systématiquement une bactérie (ou un groupe de microorganismes) en particulier, mais plutôt de maintenir une concentration constante d'antibiotiques de manière à influer en permanence sur le microbiote intestinal (FAO/OIE/WHO, 2003). À titre d'exemple, le tableau 6 présente une liste des principaux agents antimicrobiens utilisés au Québec en élevage porcin, plus spécifiquement chez les porcs en phase de « croissance-finition ». Globalement, selon une enquête réalisée par Épidémio-Qualité (2006), la proportion d'antibiotiques employés comme AFC, comparativement aux usages prophylactiques et curatifs, serait de l'ordre de 24 % (du nombre total de prescriptions), représentant 5 % du volume total des agents antimicrobiens donnés aux animaux.

[11] Les hormones de croissance (progestérone, estrogènes et testostérone), appelées stimulateurs stéroïdiens de croissance, fréquemment utilisées chez les bovins, ne doivent pas être confondues avec les antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance dont il est question dans ce document.

[12] Épidémio-Qualité est un consultant en agriculture.

[13] Un troupeau est qualifié de conventionnel si les élevages sont contaminés par diverses bactéries et virus ayant le potentiel de causer une maladie chez ces animaux. Un troupeau assaini est exempt de la plupart des maladies infectieuses importantes.

Klopfeinstein (2004a) considère que l'usage des antibiotiques, à titre de facteurs de croissance, ne s'inscrit pas dans un objectif d'emploi judicieux, car il fait appel à des doses subthérapeutiques employées durant de longues périodes (donc susceptibles de favoriser l'antibiorésistance) et qu'il vise de grands groupes d'animaux indépendamment de leurs besoins en antibiotiques (statut sanitaire).

Tableau 6 Liste des principales substances antimicrobiennes utilisées comme facteur de croissance chez le porc à l'engraissement au Québec

Antimicrobien	Classe	Catégorie (en lien avec les usages humains)[A]	Utilisation comme AFC (% des prescriptions)[B]
Virginiamycine	Streptogramines	I	0,8
Tylosine	Macrolides	II	74,4
Bacitracine	Polypeptides	III	14,9
Salinomycine	Ionophores	IV	7,4
Bambermycine[C]	Flavophospholipols	IV	2,5

[A] Classification des antibiotiques selon leur importance en médecine humaine selon Santé Canada (voir aussi la section 2.4 de ce rapport).

[B] Intensité d'utilisation des antibiotiques comme facteur de croissance dans 188 lots de porcs issus de 65 fermes porcines québécoises (Épidémio-Qualité inc., 2006).

[C] La Bambermycine est un antibiotique de la famille des flavophospholipols. Cet antibiotique est homologué au Canada comme facteur de croissance chez la volaille, mais pas chez le porc. Elle est occasionnellement prescrite chez le porc pour le contrôle des salmonelles.

Adapté de Lévesque *et al.* (2011).

Dans le cadre de l'usage des AFC, il importe de faire état d'un travail expérimental réalisé au Québec quant à l'évaluation de la performance des AFC. Des porcs à l'étape de « croissance-finition » issus d'un groupe dit à statut sanitaire conventionnel et d'un autre à statut sanitaire dit « assaini » ont été suivis pendant trois mois. Pour chacun des statuts sanitaires, il y avait un groupe témoin, alors que l'autre groupe recevait de la tylosine et de la salynomycine. Les résultats ont démontré des effets bénéfiques faibles (moins de 3 % de gain moyen quotidien et de conversion alimentaire).

La conclusion de l'étude se lit comme suit : « Ce rapport de recherche suggère que l'utilisation des antibiotiques… comme facteurs de croissance n'améliore pas les performances de croissance de façon suffisamment importante pour justifier leur usage chez les porcs en statut sanitaire conventionnel » (Lévesque *et al.*, 2011, p. 40). Les chercheurs n'ont cependant pas pu mettre en évidence le développement de l'antibiorésistance chez les porcs ayant reçu des antibiotiques : « l'usage des antibiotiques comme facteurs de croissance dans un seul lot ne crée pas une pression suffisante pour sélectionner des souches résistantes » (Lévesque *et al.*, 2011, p. 40).

4.2 LA RÉSISTANCE AU CEFTIOFUR (GROUPE DES CÉPHALOSPORINES) CHEZ *SALMONELLA* HEIDELBERG

Les céphalosporines, plus spécifiquement celles de 3e et 4e génération, ont été placées dans la plus importante catégorie d'antibiotiques (catégorie I, voir tableau 4). Elles sont également dans la catégorie des antibiotiques « d'importance critique » selon l'OMS (Collignon *et al.*, 2009), médicaments utilisés pour le traitement d'infections sévères et invasives chez les

humains où une résistance croissante à ces substances est observée (Committee for Medical Products for Veterinary Use, 2009).

Le ceftiofur est une céphalosporine utilisée exclusivement en médecine vétérinaire alors que le ceftriaxone est l'une des céphalosporines utilisées chez l'humain. La résistance au ceftiofur peut engendrer une résistance au ceftriaxone, une sensibilité réduite à ce dernier pouvant notamment se traduire par des options thérapeutiques limitées chez l'humain (Agence de la santé publique du Canada, 2007; Food and Drug Administration, 2008a; Gouvernement du Canada, 2009a).

Aux États-Unis, des données comparatives (pour les années 1995 et 2005) montrent un accroissement (de l'ordre de 10 à 20 %) de la résistance au ceftiofur chez plusieurs sérotypes de *Salmonella*, tant chez l'animal que chez l'humain (Food and Drug Administration, 2008a, Food and Drug Administration, 2009b). La résistance aux céphalosporines est une préoccupation de santé publique dans la mesure où elle a été notée chez divers sérotypes de *Salmonella* comme Heidelberg, Newport, et Typhimurium qui sont présents chez les humains en Amérique du Nord (Agence de la santé publique du Canada, 2007; Food and Drug Administration, 2008a, Food and Drug Administration, 2009b).

Au Canada, le ceftiofur est permis d'utilisation chez de nombreuses espèces animales, mais il est aussi utilisé en dérogation des directives de l'étiquette, notamment chez le poulet pour prévenir l'omphalite[14] chez les poussins. Des données canadiennes ont mis en évidence une forte corrélation entre la résistance au ceftiofur de souches de *S.* Heidelberg, issues du poulet et la résistance détectée à partir d'isolats provenant d'échantillons cliniques humains (Gouvernement du Canada, 2009a, Dutil *et al.*, 2009). L'émergence de la résistance au ceftiofur semble démontrer qu'une utilisation prudente de cette classe d'antibiotiques est requise (Food and Drug Administration, 2008a, Gouvernement du Canada, 2009a).

Il a été démontré que les variations d'incidence d'infections humaines par des souches de *S*. Heidelberg résistantes au ceftiofur étaient fortement corrélées aux variations de la présence de ces souches à la surface de la viande de poulet vendue au détail (Gouvernement du Canada, 2009a). En 2003-2004, la majorité des couvoirs du Québec (pour la production de poulets) utilisait le ceftiofur (usage en dérogation des directives de l'étiquette — voir section 3.2) pour le contrôle des infections à *E. coli,* ce qui entraînait un pourcentage de résistance élevé à cet antibiotique chez des isolats de *S.* Heidelberg (de l'ordre de 65 %) (Gouvernement du Canada, 2009a). En réaction aux préoccupations de santé publique, l'ensemble des propriétaires de couvoirs de poulets à griller du Québec a volontairement cessé toute utilisation du ceftiofur en 2005-2006; ceci s'est traduit par une diminution marquée de la prévalence d'isolats résistants au ceftiofur, tant chez ceux issus de la chair que d'isolats humains (diminution de la résistance de 65 à 7 % et de 31 à 8 %, respectivement) (figure 1), renforçant ainsi l'hypothèse que la résistance observée chez les humains était la conséquence de l'exposition au ceftiofur. Le ceftiofur a par la suite été partiellement réintroduit en 2007. Cette situation a été suivie d'une augmentation de la

[14] L'omphalite est une maladie bactérienne qui se transmet par l'ombilic non cicatrisé qui peut causer la mortalité des poulets naissants (âgés de 2 à 3 jours). L'injection systématique d'un antibiotique dans les œufs permet de prévenir cette maladie.

résistance à cet antibiotique chez *S.* Heidelberg (figure 1), démontrant ainsi la résurgence de souches résistantes après la reprise de l'usage du ceftiofur chez la volaille (Dutil *et al.*, 2010). Aux États-Unis, tous les usages en dérogation de l'étiquette du ceftiofur, ainsi que de l'ensemble des céphalosporines utilisées chez les animaux, sont interdits, notamment l'injection *in ovo* telle qu'encore pratiquée au Québec (Food and Drug Administration, 2012a; 2012b).

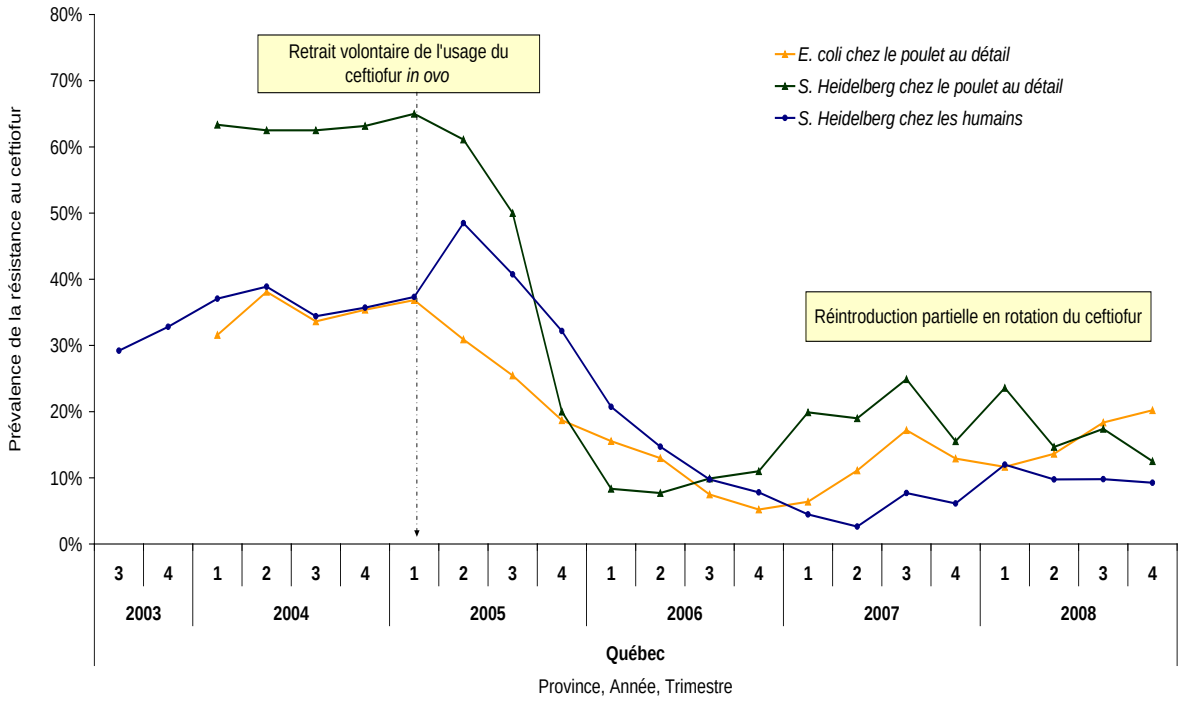

Figure 1 **Pourcentage d'isolats résistants au ceftiofur chez : *E. coli* provenant de viande de poulet vendue au détail; *Salmonella* Heidelberg provenant de viande de poulet vendue au détail et provenant d'isolats humains**

Tirée et traduite de Dutil *et al.* (2010).

4.3 LA RÉSISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES CHEZ *CAMPYLOBACTER* SPP.

À l'instar des céphalosporines, les fluoroquinolones comptent parmi les antibiotiques les plus importants pour traiter des infections sévères et invasives tant chez les humains que chez les animaux (Committee for Medical Products for Veterinary Use, 2007) classées dans la catégorie I. Chez l'humain, elles sont employées pour traiter diverses infections des voies urinaires, respiratoires et cutanées ainsi que des infections graves ou difficiles à traiter, notamment les intoxications alimentaires causées par *Campylobacter* spp. et *Salmonella* spp. (United States Government Accountability Office, 2011). L'usage approprié des fluoroquinolones chez les humains doit être de la plus courte durée possible, pour réduire le risque de développement de l'antibiorésistance, sans que cela se traduise par des échecs thérapeutiques (Weiss *et al.*, 2011). La résistance de la bactérie *Campylobacter* spp. à certaines fluoroquinolones utilisées chez les humains a été associée à l'emploi de l'enrofloxacine chez les animaux, en dérogation des directives de l'étiquette (UDDE — voir la

section 3.2). Il a aussi été démontré que la résistance aux agents antimicrobiens persiste au-delà du temps de retrait indiqué pour la viande et les œufs, résistance persistant donc même après l'interruption du traitement (Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, 2011).

Aux États-Unis, les fluoroquinolones ont été approuvées pour la volaille en 1994, puis interdites en 2005 pour faire suite au constat de l'augmentation de l'antibiorésistance (Food and Drug Administration, 2004; Nelson *et al.,* 2007). En effet, il a été reconnu que l'usage des fluoroquinolones chez la volaille a entraîné la sélection et la dissémination de souches de *Campylobacter* résistantes à l'enrofloxacine (en usage vétérinaire) ainsi qu'une résistance croisée à des fluoroquinolones, comme la ciprofloxacine, utilisées chez les humains (Fink-Gremmels *et al.*, 2003; Food and Drug Administration, 2004). La résistance aurait augmenté chez *Campylobacter* en réponse à l'approbation de la sarafloxacine et de l'enrofloxacine pour le traitement d'infections respiratoires de la volaille. Smith *et al.* (1999) rapportent que l'augmentation des cas d'infections humaines par *Campylobacter jejuni* résistant aux quinolones dans les années 1990 était en partie attribuable à la présence de souches résistantes chez le poulet. Les personnes infectées par un *Campylobacter* résistant avaient une diarrhée d'une durée plus longue que celles contaminées par une bactérie sensible aux fluoroquinolones (Food and Drug Administration, 2004). L'entreprise commercialisant la sarafloxacine l'a volontairement retirée en 2001 (Food and Drug Administration, 2008b), alors que l'usage de l'enrofloxacine s'est poursuivi jusqu'en 2005 (Nelson *et al.,* 2007).

Ce retrait a été suivi d'une diminution de la résistance aux fluoroquinolones chez *Campylobaceter jejuni* isolé de poulets à l'abattoir, mais cette diminution n'aurait pas encore été observée chez *Campylobacter jejuni* isolé de la viande commercialisée au détail ainsi que chez les humains (Food and Drug Administration, 2009). Il est probable qu'il faudra attendre plusieurs années après le retrait de l'enrofloxacine chez la volaille avant d'observer une diminution notable de la résistance chez les humains (Nelson *et al.,* 2007). Des études ont en effet démontré que les souches antibiorésistantes tendraient à persister et ne sont pas remplacées par des souches sensibles après le retrait des antibiotiques (Humphrey *et al.,* 2005, Zhang 2008). Par ailleurs, en 2002, la FDA a prohibé l'usage hors étiquette des fluoroquinolones en médecine vétérinaire, sur la base du risque de développement de l'antibiorésistance chez les humains (Food and Drug Administration, 2002; United States Pharmacopeial Convention, 2007).

En Australie, plusieurs types d'antibiotiques sont interdits en agriculture, notamment les fluoroquinolones, ce qui se traduit par une absence de souches résistantes dans le cheptel animal (Unicomb *et al.*, 2003). Dans les pays où les fluoroquinolones sont bannies ou très peu utilisées en médecine vétérinaire, la prévalence de l'antibiorésistance à cette classe d'antibiotiques est plus faible chez les humains (Collignon *et al.*, 2009).

En Europe, en 2003, le Comité scientifique des mesures vétérinaires, en rapport avec la santé publique (CSVSP), estimait qu'une réduction globale de l'usage des fluoroquinolones en médecine vétérinaire était nécessaire et qu'un monitorage de l'emploi de ces substances s'imposait (Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health, 2003). Par la suite, un groupe de travail mandaté pour évaluer l'usage des fluoroquinolones chez les animaux concluait de manière similaire que l'emploi de ces substances devait être

réservé à des situations non traitables par d'autres antibiotiques et qu'un suivi des prescriptions de ces antibiotiques (monitorage) était nécessaire (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2007).

Au Canada, l'usage de l'enrofloxacine chez la dinde, qui avait été approuvé en 1987, a été interdit en 1997 (Engberg *et al.,* 2001). Il y a quelques années, deux antibiotiques de cette classe, l'enrofloxacine et la danofloxacine, ont été autorisés pour un usage thérapeutique chez les bovins de boucherie ayant des infections spécifiques (infections respiratoires récidivantes pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique). Santé Canada exige du fabricant que l'étiquette précise que ces antibiotiques ne doivent pas être utilisés à d'autres fins (Gouvernement du Canada, 2009a). Toutefois, un usage hors étiquette est possible, étant autorisé par les lois provinciales (voir section 3.2).

Les données canadiennes indiquent que la résistance aux quinolones (incluant les fluoroquinolones) d'isolats provenant du bétail est principalement détectée chez le poulet et demeure relativement rare chez les autres espèces. Récemment (de 2007 à 2009), un changement dans la prévalence de *Campylobacter* résistant à la ciprofloxacine, soit une augmentation de plus de 10 %, a été noté en Colombie-Britannique ainsi qu'en Saskatchewan (Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, 2011). Puisque la résistance aux quinolones tend à s'accroître rapidement chez les souches de *Campylobacter* et à persister même lorsque l'usage est ultérieurement réduit, l'emploi des fluoroquinolones en médecine vétérinaire doit être fait de manière à limiter l'émergence ou la propagation de souches résistantes (Zhang, 2008; Gouvernement du Canada, 2009a). Ainsi, la résistance aux fluoroquinolones, à la suite d'un traitement à l'enrofloxacine, aurait été démontrée expérimentalement chez le porc et le poulet et cette résistance peut persister après l'arrêt du traitement (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2006b). Santé Canada précise que les fluoroquinolones ne devraient notamment pas être utilisées en dérogation des directives de l'étiquette (UDDE — voir la section 3.2) chez les animaux destinés à l'alimentation (Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, 2011), alors qu'aux États-Unis l'UDDE des fluoroquinolones est formellement prohibée (Food and Drug Administration, 2009c).

4.4 LA RÉSISTANCE À LA NOURSÉOTHRICINE[15] CHEZ *ESCHERICHIA COLI*

Le cas de la nourséothricine est intéressant, car il est, en quelque sorte, un cas d'espèce utilisé à titre d'exemple de transfert de l'antibiorésistance chez l'humain (Jensen *et al.*, 2008). C'est un antibiotique utilisé exclusivement chez les animaux, notamment comme facteur de croissance chez le porc au début des années 1980 en Allemagne de l'Est, qui a engendré l'émergence de souches bactériennes antibiorésistantes chez les humains. Hummel *et al.* (1986) ont décrit l'apparition et la migration d'un gène de résistance à la nourséothricine, de l'animal à l'humain, chez la bactérie *E. coli*. Ce gène de résistance, d'abord identifié chez l'animal, a été ensuite retrouvé chez les travailleurs de fermes porcines, puis chez des personnes vivant dans les villages et villes des secteurs où cet antibiotique était utilisé. Il fut par la suite identifié chez les bactéries pathogènes (*Salmonella* et *Shigella*) chez des

[15] Cet antibiotique n'a jamais été utilisé au Québec.

humains (Witte *et al.*, 2000), confirmant ainsi un transfert de l'antibiorésistance chez l'humain (Jensen *et al.*, 2008).

4.5 LA RÉSISTANCE À LA VANCOMYCINE CHEZ *ENTEROCOCCUS FAECIUM*

En Europe, l'émergence d'entérocoques (principalement *Entecoroccus faecium*) résistants à la vancomycine (ERV) chez le poulet, le porc et dans le tractus intestinal d'humains en santé a été associée à l'usage de l'avoparcine, un glycopeptide utilisé chez le bétail comme promoteur de croissance (Kühn *et al.*, 2005)[16]. Le retrait de l'avoparcine au Danemark, en 1995, a été associé à la quasi-disparition de la résistance chez les animaux (DANMAP 2008). La résistance était aussi quasi absente chez les humains, sept ans après son retrait (DANMAP 2008). La prévalence des ERV a tout de même émergé en milieu hospitalier en dépit du retrait complet de l'avoparcine dans les pays de l'Union européenne en 1997 (Werner *et al.,* 2008). La signature moléculaire de certains gènes suggérait un lien avec l'antibiorésistance chez l'animal (Witte 2000). Une importante diminution des ERV a été rapportée chez les humains à Taiwan, de 2000 à 2003, à la suite du bannissement de la vancomycine dans les élevages de volaille en 2000 (Lauderdale *et al.,* 2007). Il est à noter que les ERV sont aussi apparus en milieu hospitalier en Amérique du Nord, malgré l'absence de l'avoparcine (Agence de la santé publique du Canada, 2006; Gouvernement du Canada 2009a). L'usage de la vancomycine en milieu hospitalier et d'autres facteurs de risque pourraient expliquer cette émergence (Werner *et al.,* 2008), montrant ainsi la difficulté de pointer la source du problème.

[16] L'avoparcine n'a jamais été utilisée en Amérique du Nord.

5 LE POSITIONNEMENT DE L'OMS ET DE L'EUROPE

5.1 L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

L'Organisation mondiale de la Santé a parrainé plusieurs conférences sur le sujet depuis le milieu des années 1990, que ce soit à l'égard de l'antibiorésistance d'origine humaine ou vétérinaire. Concernant les AFC, on préconisait notamment l'élimination des agents antimicrobiens ayant une contrepartie en médecine humaine ou pouvant induire une résistance croisée (World Health Organization, 1997). En 2000, l'OMS a élaboré quelques grands principes pour réguler l'usage des agents antimicrobiens en agriculture, précisant que leur emploi à titre préventif ne serait justifié que dans des cas où il existe une réelle menace sanitaire pour les animaux (World Health Organization, 2000; 2001a; 2001b).

Un groupe d'experts consultés par l'OMS a proposé une utilisation restreinte des antibiotiques à la ferme, soit d'imposer la supervision vétérinaire et un encadrement par des règles précises (World Health Organization, 2001c). Un comité d'experts de l'Organisation des Nations Unies pour l'agriculture et l'alimentation (FAO) et de l'Office international des épizooties (OIE) mentionnait qu'il y a des évidences d'effets néfastes sur la santé humaine découlant de l'usage des antibiotiques vétérinaires (World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations et World Organization for Animal Health, 2003).

5.2 L'UNION EUROPÉENNE

Un premier rapport, traitant de l'usage des agents antimicrobiens comme promoteurs de croissance, a été publié en Grande-Bretagne en 1969 par le Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine (aussi appelé Comité Swann) (Swann, 1969). Le comité suggérait essentiellement que les AFC soient des substances peu utilisées chez les humains et ne diminuant pas l'efficacité des agents thérapeutiques. Les recommandations du comité furent entérinées par le gouvernement britannique de l'époque, mais la démarche suggérée ne fut jamais implantée (House of Lords, 1998). Le rapport Swann recommandait notamment de limiter l'usage des AFC à des substances ou groupes de substances peu utilisées chez les humains.

En 1998, un rapport préparé pour le Parlement britannique statuait que l'emploi des antibiotiques en agriculture représentait un risque pour la santé humaine. Il était suggéré le retrait, sur une base volontaire, de tous les antibiotiques utilisés comme promoteurs de croissance appartenant à des classes ou des groupes utilisés en thérapie humaine. Le traitement massif des troupeaux de porcs et des élevages de volailles par des antibiotiques n'était pas perçu comme une pratique saine (House of Lords, 1998). En 1999, un autre comité britannique suggérait similairement un bannissement des agents antimicrobiens comme facteurs de croissance ayant un équivalent en médecine humaine (Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food, 1999).

En 1998, moins de 10 antibiotiques étaient permis à titre de facteurs de croissance (AFC) dans les pays membres de l'Union européenne. Parmi eux, la virginiamycine, ainsi que la bacitracine, la tylosine et la spiramycine furent interdites comme promoteurs de croissance

en 1998 (Casewell *et al*., 2003; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1999). L'abandon progressif des autres AFC fut recommandé en 1999 (Commission européenne, 2002; European Commission, 1999). La même année, l'Agence européenne des produits médicinaux (European Medicines Agency) concluait que l'usage vétérinaire des antibiotiques (que ce soit à des fins thérapeutiques ou comme AFC) conduisait presque inévitablement à la sélection de souches microbiennes résistantes, notamment pour les bactéries appartenant aux genres *Campylobacter* spp. et *Salmonella* spp. (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1999). Il fut proposé que le bannissement total des AFC soit effectif en 2006, délai nécessaire pour éviter les pertes animales et financières dans le secteur des élevages à forte densité (Commission des Communautés européennes, 2001). En 2002, le Comité économique et social de la Communauté européenne émettait un avis dans lequel il soutenait cette proposition (Comité économique et social, 2003).

La confirmation du bannissement fut entérinée par le Parlement européen et la législation interdisant tous les AFC, incluant les ionophores utilisés à titre de promoteurs de croissance, entra en vigueur le 1er janvier 2006. Cette législation ne touchait cependant pas les médicaments destinés à la lutte contre deux parasitoses, soit la coccidiose[17] et l'histomoniase[18] (Commission des Communautés européennes, 2008; Commission européenne, 2005; European Parliament and Council, 2003; Parlement européen, 2003;). La règlementation 1831/2003 du Parlement européen (Parlement européen, 2003) a recommandé le retrait des ionophores, actuellement permis comme additif alimentaire pour le contrôle de la coccidiose en Europe, à condition que des solutions de rechange soient identifiées (la vaccination, par exemple) (Commission des Communautés européennes, 2008).

5.3 L'EXPÉRIENCE DE CERTAINS PAYS EUROPÉENS À LA SUITE DU BANNISSEMENT DES AFC

Certains pays de l'Union européenne ont légiféré plus tôt que la Communauté européenne concernant l'usage des agents antimicrobiens, notamment à titre de promoteurs de croissance.

La Suède

La Suède a totalement banni les AFC en 1986. À la suite de ce bannissement, la masse totale d'antibiotiques utilisés à la ferme a été réduite de 66 % en 2003, dont 49 % de réduction en usages thérapeutiques (Grave *et al.*, 2006). Ces données doivent cependant tenir compte d'une diminution du cheptel dans certains types d'élevages. Ainsi, la production porcine en Suède a été réduite d'environ 35 % de 1985 à 2007 (FAOSTAT, 2009). Par ailleurs, il y a préalablement eu une augmentation de l'usage des agents antimicrobiens de 1988 à 1994, s'expliquant par une utilisation plus importante à des fins prophylactiques et curatives après le bannissement des AFC. Durant les premières années postbannissement, une augmentation de la mortalité postsevrage de 1,5 % a été notée chez les porcelets, ainsi qu'une augmentation de la durée requise pour obtenir un poids de 25 kg (délai supplémentaire de 1 à 2 jours). Chez les autres groupes d'animaux, comme les bovins et

[17] Les coccidiostatiques sont des médicaments utilisés pour lutter contre les coccidies qui sont des protozoaires microscopiques qui vivent dans la muqueuse intestinale des volailles et du bétail causant de graves diarrhées.

[18] Les *Histomonas* sont des protozoaires parasites de certains animaux.

l'élevage de la volaille, aucun effet négatif notable n'a été rapporté après un bannissement (Archambault et Blouin, 2006; Grave *et al.*, 2006; Wierup, 1999).

A posteriori, le bilan de la situation suédoise montre qu'une bonne production animale peut être obtenue sans usage d'AFC, certains producteurs rapportant même un meilleur rendement en 1997 comparativement à 1986. Une telle situation ne peut cependant être obtenue qu'en respectant des critères particuliers d'élevage, notamment avec l'établissement de conditions sanitaires optimales (Swedish Ministry of Agriculture, 1998; Wierup, 2001). La transition suédoise de 1986 a par ailleurs été facilitée par le fait que les producteurs avaient anticipé le changement et accepté la situation. Par exemple, dans le secteur de la production de poulets à griller, des efforts intensifs avaient été entrepris pour trouver une alternative aux AFC, notamment pour lutter contre l'entérite nécrotique (Wierup, 1998).

Le Danemark

L'exemple danois est intéressant à plusieurs égards. D'abord, tous les AFC ont été bannis en 2000, alors que des bannissements sectoriels avaient été réalisés dès 1995 (Aarestrup *et al.*, 2010; Grave *et al.*, 2006; World Health Organization, 2003).

Une évaluation spécifique à la production porcine a montré que, de 1992 à 2008, la quantité d'agents antimicrobiens utilisés par kilogramme de porc produit a été réduite de 50 %, accompagnée d'une augmentation de la productivité, témoignant de l'absence d'impacts négatifs selon Aarestrup *et al.* (2010). Globalement, pour toutes les productions animales, la quantité d'agents antimicrobiens vétérinaires est cependant passée de 93 000 kg en 2001 à près de 127 000 kg en 2010, soit une augmentation notable. C'est la production porcine qui accapare la plus grande part de ces substances, soit 79 %, suivi de la production bovine (12 %) et de l'élevage de la volaille (0,7 %) (DANMAP, 2011).

À la suite des premiers bannissements des années 1990, une augmentation des coûts de production a été notée (World Health Organization, 2003). Les effets sur la production ont pu être atténués par une modification des pratiques d'élevage. À titre d'exemple, chez le porc, il est question de la sélection génétique, d'une modification de la diète, de l'accroissement de l'espace disponible par animal, d'un sevrage plus tardif et de quelques autres mesures (United States Government Accountability Office, 2011).

Chez les bactéries dites indicatrices (non pathogènes), comme *Enterococcus* spp. et *Escherichia coli*, le patron de la résistance aux agents antimicrobiens a évolué de diverses manières. L'antibiorésistance à des antibiotiques bannis entre 1995 et 1999 (comme la virginiamycine, l'avoparcine et l'avilamycine) était devenue presque nulle dans les années 2000-2003, mais l'antibiorésistance chez *Salmonella* Typhimurium et *Campylobacter jejuni*, deux bactéries pathogènes s'est accrue tant chez les humains que les animaux (DANMAP, 2008). Chez les bactéries entéropathogènes (notamment *Campylobacter* spp. et *Salmonella* spp.), l'antibiorésistance est en hausse depuis l'année 2000, variant selon les groupes d'animaux et les familles d'antibiotiques (DANMAP, 2010).

En 2002, le Danish Veterinary and Food Administration a instauré des mesures restrictives visant l'usage des fluoroquinolones (Danish Veterinary and Food Administration, 2009). Selon ces directives, les médecins vétérinaires ne peuvent en aucun cas prescrire des

fluoroquinolones pour une période supérieure à cinq jours. Ils doivent aussi prouver, à l'aide de tests de laboratoire, que la souche n'est sensible à aucun autre antibiotique autorisé. Dans tous les cas, le Regional Veterinary Officer doit être informé de l'usage des fluoroquinolones moins de deux semaines après la fin du traitement. Cette mesure a sérieusement réduit l'usage vétérinaire des fluoroquinolones (DANMAP 2002).

La Norvège

En Norvège, des bannissements sélectifs avaient déjà été imposés à partir de 1995; une réduction de l'usage des agents antimicrobiens de 45 % a ainsi été notée entre 1993 et 2003, incluant une diminution des usages thérapeutiques de l'ordre de 39 % (Grave *et al.*, 2006). En fait, la quantité d'agents antimicrobiens utilisée en médecine vétérinaire était de l'ordre de 6 000 kg en 2009 (excluant les usages en pisciculture) (Norm/Norm-Vet, 2009). Chez les bactéries dites indicatrices, une diminution graduelle de l'antibiorésistance est notée depuis 2000 pour *E. coli* à l'égard de plusieurs antibiotiques. En 2009, entre 76 et 90 %, des isolats de *E. coli* collectés dans l'intestin des poulets, des ovins et des chevaux étaient sensibles à divers antibiotiques. Des données similaires ont été observées chez des souches de *Campylobacter coli* isolées des porcs, avec 73 % des isolats susceptibles à tous les antibiotiques testés (Norm/Norm-Vet, 2009).

Une recherche effectuée dans 39 fermes aviaires, après le bannissement de l'avoparcine, a montré que des souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine (ERV)[19] étaient retrouvées dans des élevages n'ayant jamais reçu cet antibiotique, mais à des concentrations inférieures à celle des élevages ayant préalablement été en contact avec l'avoparcine (Sorum *et al.*, 2004). La persistance de souches d'ERV a par ailleurs été constatée par une autre étude réalisée dans des poulaillers norvégiens, de 1998 à 2003 (Sorum *et al.,* 2006).

5.4 LES CONSTATS

Il n'existe pas encore de consensus dans la communauté scientifique quant aux effets de la restriction de l'usage de certains antibiotiques vétérinaires, notamment sur l'antibiorésistance. Sorum *et al.* (2006) font état d'une absence presque totale d'effets positifs après les bannissements européens alors que Witte (2000) rapporte que la première vague de retrait de certains antibiotiques en Europe (avoparcine, tylosine et virginiamycine) à la fin des années 1990 s'est traduite par une réduction d'entérocoques résistants. En 1998, Barton (1998) faisait état d'une absence d'évidence scientifique quant à l'impact sur la santé publique alors que Witte (1998) précisait que les conclusions du rapport Swann en 1969 (voir la section 5.2) étaient encore d'actualité.

Casewell *et al*. (2003) font partie d'un groupe de scientifiques ayant remis en question le bien-fondé du bannissement européen des AFC. Tout en admettant que le pool de gènes résistants aux antibiotiques avait diminué, ils affirmaient que cela avait eu très peu de répercussions positives sur la santé humaine et ils estimaient que ce bannissement résultait surtout d'un calcul politique. Hayes et Jensen (2003), de l'Iowa State University, sont allés dans le même sens. Phillips *et al.* (2004), soulignent que le bannissement des AFC

[19] Voir la section 4.5.

engendre habituellement une augmentation des usages thérapeutiques ou prophylactiques pour compenser.

Laine *et al.* (2004) rapportent que les élevages de porcelets ont peu souffert du bannissement européen alors que Tollefson (2004) rappelle que le bétail exposé à des doses sous-thérapeutiques d'antibiotiques pendant une longue période développe une flore microbienne commensale résistante. Collignon (2004) souligne que l'efficacité des AFC n'a jamais été solidement validée par des essais à double insu et que la majorité des études rapportent un gain économique de l'ordre de 1 % chez le poulet. À cet égard, Collington (2004) précise que les quelques informations publiées faisaient état d'une efficacité de l'ordre de moins de 1 %. Par ailleurs, bien que le bannissement des AFC, en Suède ainsi qu'au Danemark, ne semble pas avoir eu des conséquences importantes à long terme sur la santé du cheptel (voir au plus avant), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) rapporte que dans plusieurs pays ou régions, l'arrêt de ce type d'usage a été suivi par le développement de maladies intestinales chez le porc et la volaille (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2006b). On rapporte aussi qu'en Suède, la différence de productivité chez le porc n'avait pas été totalement annulée plus de 15 ans après le bannissement (Wierup, 2001). Au Danemark, une augmentation de la mortalité porcine a été enregistrée dû à des infections intestinales, notamment les entérites prolifératives causées par la bactérie *Lawsonia intracellularis*, dont une recrudescence de l'activité a coïncidé avec le bannissement de certains AFC à compter de 1996. Quant au syndrome de dépérissement du porcelet (après le sevrage), il s'est surtout manifesté après le retrait de tous les AFC, en 2000, et a coïncidé avec une augmentation de l'usage thérapeutique des agents antimicrobiens (Aarestrup *et al.*, 2010).

Selon Signer (2010), les données danoises indiquent une augmentation de l'antibiorésistance, tant chez les animaux que chez les humains, en dépit du bannissement des AFC et d'une sévère régulation de certains usages d'agents antimicrobiens. Il insiste aussi sur le fait que l'augmentation de la consommation d'agents antimicrobiens aurait suivi le bannissement des usages comme facteurs de croissance, compensés par des utilisations prophylactiques et curatives. Par ailleurs, il fait remarquer que plusieurs observations indiquent que l'usage des AFC va au-delà du gain des performances zootechniques, ayant aussi des indications pour prévenir les maladies et maintenir le cheptel dans un état sanitaire adéquat.

Il faut comprendre que la relation entre la résistance et l'usage des antibiotiques n'est pas linéaire. Ainsi, malgré les sévères restrictions quant à l'usage vétérinaire des fluoroquinolones au Danemark depuis 2002, les données danoises ne montrent pas une diminution de la résistance à cet antibiotique chez les humains. En fait, comme rapporté par l'agence française de sécurité sanitaire des aliments, l'arrêt de l'usage des agents antimicrobiens ne s'accompagne pas nécessairement d'une réduction de la résistance microbienne. Ainsi, dans certains cas, des souches résistantes sont en circulation plusieurs années après l'arrêt d'un antimicrobien dans certains types d'élevage, et il n'est jamais aisé de prédire l'évolution d'un taux de résistance après la cessation d'un usage (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2006b).

6 LES POSITIONS HORS DE L'EUROPE

6.1 L'AUSTRALIE ET LA NOUVELLE-ZÉLANDE

En Australie, le groupe d'experts JETACAR a rédigé, en 1999, un rapport ciblant les principaux problèmes liés à l'emploi des agents antimicrobiens. Les conclusions en étaient :

1. L'antibiorésistance se développe chez les animaux traités avec des agents antimicrobiens.
2. Il est démontré que les bactéries résistantes qui se développent dans le microbiote intestinal se transmettent à l'humain.
3. Il y a un transfert de gènes de résistance de l'animal à l'homme.
4. Les souches résistantes d'origine animale peuvent causer des infections chez les humains. La principale recommandation du groupe d'experts était de limiter l'usage des agents antimicrobiens vétérinaires. Il était aussi précisé que les antibiotiques employés comme facteurs de croissance peuvent être utilisés s'il n'y a pas d'équivalent en médecine humaine (Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance, 1999).

En Nouvelle-Zélande, l'utilisation des antibiotiques en agriculture a fait l'objet d'une évaluation en 1999, mise à jour en 2004 (Expert Panel on Antibiotic Resistance, 2005). La principale mesure adoptée par le gouvernement néo-zélandais a été d'interdire l'allégation « promoteurs de croissance » (*growth promoters*) pour les antibiotiques vétérinaires ayant une contrepartie en médecine humaine ou qui pourraient être impliqués dans le développement d'une résistance croisée (New Zealand Food Safety Authority, 2005; Sharma 2006).

6.2 LES ÉTATS-UNIS

Aux États-Unis, la plupart des agents antimicrobiens vétérinaires peuvent être obtenus sans prescription. Un questionnement quant à l'usage de ces substances est en cours ayant débuté il y a plusieurs années.

En 1970, la Food and Drug Administration a créé un comité, le Task Force The use of antibiotics in animal feeds, qui a mis en évidence divers problèmes soit : la pression sélective en faveur de microorganismes résistants, l'apparition de souches multirésistantes, transfert possible de la résistance provenant d'un réservoir animal aux humains (Food and Drug Administration, 2010a; Lehmann, 1972). En 1977, puis en 1984, la FDA et le Natural Resources Defense Council recommandaient de suspendre l'usage des pénicillines et des tétracyclines à titre d'AFC (cité dans Food and Drug Administration, 2010a).

En 1999, la FDA a proposé une politique pour encadrer l'emploi des agents antimicrobiens en agriculture (Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine, 1999). Le document reconnaissait l'importance de la résistance pouvant découler d'usages vétérinaires et prévoyait une série de mesures pour encadrer les usages, effectuer un monitorage et un suivi.

En 2003, la FDA (Food and Drug Administration, 2003) a établi des lignes directrices pour l'évaluation des nouveaux antibiotiques proposés en médecine vétérinaire. Il s'agissait essentiellement d'une analyse de risque à être utilisée par les manufacturiers. L'une des principales recommandations était de suivre les directives de l'étiquette, donc de ne pas faire des usages hors étiquette (voir la section 2.5 pour plus d'informations sur ce type d'usage).

En 2004, le Government Accountability Office (GAO)[20] faisait état de certaines conséquences découlant de l'usage vétérinaire des antibiotiques, mais précisait l'absence de consensus scientifique à cet égard (United States Government Accountability Office, 2004). Quant à l'American Veterinary Medical Association (2006), elle a proposé l'usage prudent et le monitorage des antibiotiques, tout en soulignant qu'il n'existait pas suffisamment d'évidences pour justifier une action législative en vue d'en restreindre leur emploi.

Durant les années 1977 à 2003, une interdiction d'usage en dérogation des directives des étiquettes des médicaments antimicrobiens (UDDE — voir la section 3.2) a été promulguée (Codes of Federal Regulations, 2011). En 2008, la FDA a tenté d'inclure toutes les céphalosporines sur cette liste (Food and Drud Administration, 2008), mais est par la suite revenue sur sa décision après les pressions du milieu agricole et des fabricants du médicament (Food and Drug Administration, 2008c). Au début de 2012, cette interdiction de l'usage des céphalosporines en général, à l'exception de la céfapirine (une céphalosporine sans équivalent d'usage chez les humains) a été promulguée (Food and Drug Administration, 2012a; 2012b).

En juillet 2009, le Principal Deputy Commissioner of Food and Drugs de la Food and Drug Administration mentionnait que l'usage des agents antimicrobiens devrait être restreint aux situations où la santé des humains et des animaux était en cause, et que l'usage des AFC ne constituait pas une utilisation judicieuse (Sharfstein 2009).

Sur le plan politique, une représentante démocrate d'un district de l'État de New York a entrepris une croisade pour limiter l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire. En mars 2009, elle a soumis un projet de loi en ce sens (H.R. 1549) au Congrès (Chambre des représentants)[21]. Plus spécifiquement, ce projet de loi proposait de modifier la loi fédérale sur les aliments, les drogues et les cosmétiques (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*) afin d'interdire l'usage vétérinaire de tout nouvel antimicrobien considéré de grande importance (*critical antimicrobial drug*) pour les humains, à moins qu'il soit démontré qu'il ne puisse pas engendrer une résistance menaçant la santé. Le projet de loi prévoyait aussi le retrait des agents antimicrobiens, sauf pour un emploi thérapeutique, à moins d'une certitude raisonnable que les produits visés ne représentent pas un risque à la santé humaine consécutif au développement de l'antibiorésistance (House of Representatives, 2009).

En juin 2010, la FDA a proposé de nouvelles lignes directrices visant à réduire le risque de développement de l'antibiorésistance découlant de l'usage vétérinaire des agents antimicrobiens (Food and Drug Administration, 2010b; 2010c). Ce document propose deux

[20] Le GAO est une organisation qui supporte le Congrès étasunien en effectuant des études, des évaluations et des audits sur divers sujets impliquant des décisions législatives ou des responsabilités constitutionnelles.

[21] Ce projet de loi a été soumis par une représentante démocrate de l'état de New York au Congrès des États-Unis (Louise Slaughter).

principes. Le premier vise la mise en œuvre de mesures pour favoriser un usage judicieux des antibiotiques, c'est-à-dire que leur emploi soit restreint à des usages curatifs ou prophylactiques chez les animaux. La FDA avance aussi que « *the use of medically important antimicrobial drugs in food-producing animals for production purposes (e.g., to promote growth or improve feed efficiency) represents an injudicious use of these important drugs*. » (Food and Drud Administration, 2010a, page 16). Le deuxième principe propose de faire appel à un médecin vétérinaire, donc en quelque sorte un recours à la prescription. La FDA compte sur une modification volontaire des fabricants d'agents antimicrobiens (en retirant notamment les allégations de facteurs de croissance) et ne propose pas une action législative ou réglementaire, ni un calendrier précis (United States Government Accountability Office, 2011).

Le projet de loi H.R. 1549, qui n'a pas eu de suite en 2009, a fait l'objet d'une nouvelle présentation en 2011 sous la dénomination différente H.R. 965 (House of Representatives, 2011). Selon la représentante démocrate qui parraine ce projet, le but est de bannir les usages non thérapeutiques des antibiotiques : « *It simply proscribes their non-therapeutic use* » (Slaughter, 2011). Selon la composition politique des chambres du Congrès et la nécessité d'obtenir l'approbation de chacune d'elles pour qu'un projet de loi soit accepté, il semble que le projet H.R. 965 ne pourra pas être sanctionné. De plus, l'association américaine des médecins vétérinaires s'oppose à ce projet, estimant que le bannissement des usages non thérapeutiques des agents antimicrobiens pourrait nuire à la santé des animaux (American Veterinary Medical Association, 2011). À l'automne 2011, un rapport du GAO précisait que peu de progrès avaient été réalisés par les agences gouvernementales au cours de la dernière décennie, en ce qui concerne l'évaluation de l'usage des antibiotiques chez les animaux. Le GAO recommandait notamment de colliger plus de données afin d'avoir un portrait factuel de la situation (United States Government Accountability Office, 2011).

6.3 LE CANADA

Au Canada, l'usage des agents antimicrobiens en production animale a fait l'objet d'une analyse par un Comité d'experts créé en 1999. Le rapport, publié en 2002, précise que les avantages de l'usage des substances antimicrobiennes sont importants lorsqu'elles sont utilisées à des fins thérapeutiques sur ordonnance vétérinaire. Ces avantages seraient cependant moins clairs dans le cadre d'un usage comme promoteur de croissance. Le Comité estimait que les AFC favorisent des pratiques d'élevage non sanitaires et douteuses, surtout s'ils sont utilisés sans ordonnance vétérinaire. Le Comité d'experts réitérait l'importance d'effectuer d'abord une analyse de risque rigoureuse en vue d'éliminer certaines allégations (Santé Canada, 2002a). Dans une réponse au rapport du Comité, la La DMV de Santé Canada proposait d'examiner, en priorité, tous les promoteurs de croissance, en commençant par la pénicilline, la tylosine, la virginiamycine et la bacitracine (Santé Canada, 2002c).

En 2003, une rencontre fédérale-provinciale avait pour but de vérifier et de valider plusieurs éléments, comme le manque de données scientifiques, l'harmonisation internationale et la poursuite de recherches de solutions de rechange aux médicaments antimicrobiens. Au terme de la rencontre, aucune décision particulière n'a été prise (Santé Canada, 2003).

En 2005, une première liste d'antibiotiques considérés comme d'une très grande importance pour la santé humaine a été approuvée. Cette liste a fait l'objet d'une révision en 2009 (voir section 2.4). La Direction des médicaments vétérinaires précisait qu'il « existe quelques preuves qui démontrent que les médicaments antimicrobiens… utilisés comme facteurs de croissance… semblent ne plus être efficaces » (Santé Canada, 2005b : pagination internet).

En mars 2006, la La DMV a indiqué aux douze fabricants canadiens d'AFC qu'ils devraient soumettre de nouvelles données démontrant l'efficacité de leur produit afin de pouvoir en maintenir l'indication sur l'étiquette. Six des douze entreprises ont de nouvelles données et une firme a demandé le retrait de l'allégation d'AFC pour quatre produits (Sharma 2006). L'intention de la DMV est de retirer l'allégation « facteur de croissance » si les données scientifiques ne permettent pas de conclure à l'efficacité du produit.

L'Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV) se dit préoccupée des effets possibles sur la santé humaine en réponse à l'administration d'antibiotiques aux animaux. On peut aussi lire ce qui suit sur son site Web : « l'utilisation de certains antimicrobiens chez les animaux peut se traduire par un risque élevé d'antibiorésistance qui n'est pas justifiée, particulièrement lors de l'utilisation des antimicrobiens dans les aliments, l'eau et au niveau du couvoir pour des fonctions subthérapeutiques et la promotion de la croissance » (Association canadienne des médecins vétérinaires, 2009). L'ACMV a aussi publié, pour l'usage de ses membres, des lignes directrices destinées à l'usage judicieux des agents antimicrobiens.

À la fin de l'année 2011, une conférence réunissant l'ensemble des chercheurs et décideurs impliqués dans l'usage des agents antimicrobiens vétérinaires a permis de dégager quelques constats, comme l'impact potentiel des usages vétérinaires sur la santé humaine, bien que le rôle et l'importance de l'emploi des agents antimicrobiens en médecine humaine aient aussi été précisés. La conférence n'a pas permis de dégager un changement de cap radical, comme un consensus pour le bannissement des AFC ou l'obligation de la prescription vétérinaire pour tous les usages dans toutes les provinces. Il a toutefois été proposé de restreindre les usages en dérogation de l'étiquette du médicament (UDDE), en mentionnant notamment qu'à cet égard, il existe des restrictions légales aux États-Unis, absentes au Canada (Prescott *et al.*, 2011).

6.4 LE QUÉBEC

Jusqu'à la fin des années 1990, l'usage des agents antimicrobiens en médecine vétérinaire n'a pas été remise en question au Québec. La seule intervention majeure fut l'obligation d'obtenir une prescription d'un médecin vétérinaire pour acheter des médicaments. Une première remise en question des usages courants a été faite en 2003, lors d'une consultation publique quant aux orientations à donner à la production porcine. Le Bureau d'audience publique sur l'environnement (BAPE) a été mandaté pour une Consultation publique sur le développement durable de la production porcine au Québec. Tous les aspects liés à la production porcine ont été évalués par cette commission. Dans ce cadre, l'usage des substances antimicrobiennes a été remis en question et les commissaires ont conclu qu'une « attitude prudente doit viser à restreindre, le plus possible, l'utilisation

d'antibiotiques dans l'élevage du porc[22] et que seuls les usages essentiels doivent être maintenus; le recours aux antibiotiques comme facteurs de croissance devrait donc être délaissé » (Bureau d'audiences publiques sur l'environnement, 2003a; p. 133).

Lors de cette consultation, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a soumis sa vision : « Dans le cadre des activités liées à la production animale intensive, d'importantes quantités d'antibiotiques sont administrées aux animaux dans le but de renforcer la résistance aux infections et d'accélérer la croissance. En Amérique du Nord, par exemple, près de la moitié de toutes les utilisations d'antibiotiques se font en agriculture. Or, cette pratique serait propice à l'émergence de la résistance parmi les populations bactériennes agricoles, lesquelles pourraient ensuite être transmises aux humains. Le phénomène de résistance aux antibiotiques semble progressivement à la hausse. L'émergence d'une souche mutante de *Salmonella enterica* en est un exemple » (Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2003, p. 15).

Plus précisément, la recommandation 21 du rapport du BAPE traitait de l'usage des antibiotiques : « La commission recommande au gouvernement du Québec de prendre les mesures nécessaires pour que l'usage d'antibiotiques comme facteurs de croissance soit interdit en production porcine » (Bureau d'audiences publiques sur l'environnement, 2003a, p. 134) (voir la note de bas de page quant à la portée de la recommandation au secteur porcin).

En 2006 a été créée la Commission sur l'avenir de l'agriculture et de l'agroalimentaire québécois, laquelle s'est notamment prononcée sur l'usage des antibiotiques en production animale. Dans le cadre de cette commission, le MSSS a réitéré sa position concernant l'antibiorésistance : « nous recommandons que soit interdite l'utilisation systématique des antibiotiques comme facteurs de croissance chez les animaux d'élevage » (Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2007a, p. 11). Le document de soutien à cette recommandation précisait qu'« il nous semble prudent d'invoquer le principe de précaution pour recommander l'élimination graduelle des antibiotiques de croissance en production animale. Il est bien entendu, par contre, qu'il demeure toujours nécessaire d'utiliser des antibiotiques appropriés aux fins de prophylaxie et de thérapeutique chez les animaux d'élevage. Nous préconisons une période de transition nécessaire pour éviter des excès de morbidité ou de mortalité chez les animaux qui pourraient survenir dans le cas d'un arrêt trop brusque de l'administration d'antibiotiques de croissance. À cet effet, on pourrait encore permettre l'utilisation d'antibiotiques appartenant à la classe IV (antibiotiques de faible importance chez l'humain) durant une période transitoire dont les modalités seraient à déterminer par le MAPAQ » (Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2007b, p. 9).

Dans son rapport, la Commission sur l'avenir de l'agriculture et de l'agroalimentaire québécois mentionnait que « l'utilisation des antibiotiques comme facteur de croissance est beaucoup plus controversée, en raison des risques de voir émerger des microbes résistants aux antibiotiques normalement employés pour soigner les infections, tant chez les animaux que chez les humains ». À cet égard, la recommandation 41 suggérait que « le

[22] Le mandat du BAPE se limitait exclusivement à la production porcine, ce qui explique la portée restreinte à cet élevage dans ses recommandations.

gouvernement [québécois]… prenne le leadership au sein des forums fédéraux-provinciaux afin que soit interdite au Canada l'utilisation des antibiotiques comme facteur de croissance ». (Pronovost *et al.*, 2008, p. 197).

Parallèlement, le ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (MAPAQ) a entrepris de consulter divers partenaires en vue de l'élaboration d'une stratégie sur la santé et le bien-être des animaux. La « Stratégie québécoise de santé et de bien-être des animaux », qui a été lancée en novembre 2010, comprend plusieurs objectifs, dont l'un concerne l'usage des médicaments vétérinaires. À la suite d'un processus de concertation qui s'est terminé en 2011, douze recommandations ont été retenues dont l'une intitulée « Antibiorésistance et utilisation judicieuse des médicaments ». Il est recommandé que chaque organisation impliquée dans l'usage des substances antimicrobiennes favorise l'utilisation judicieuse des médicaments et collabore, le cas échéant, à la mise en place d'un système de monitorage de leur utilisation vétérinaire, cela comme suite à la recommandation d'un groupe de travail sur la prévention de l'antibiorésistance et l'utilisation judicieuse des antibiotiques (dans le cadre de la Stratégie) (Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec, 2010).

7 APPRÉCIATION DES EFFETS POSSIBLES POUR LA SANTÉ PUBLIQUE : DES VISIONS DIVERGENTES

Il faut d'abord rappeler que tous les usages sont susceptibles d'engendrer la résistance microbienne, ce qui comprend les emplois à titre curatif (Marshall et Levy, 2011). Après des décennies d'utilisation de ces substances (surtout les antibiotiques) et de recherche sur le phénomène de résistance, cinq constats sont à prendre en considération.

1. La résistance des bactéries[23] aux antibiotiques n'est pas un phénomène conjoncturel ou passager, mais une propriété intrinsèque et inéluctable du monde bactérien. Il s'agit d'un phénomène qui préside à l'évolution des espèces.
2. La mise sur le marché d'un antibiotique est généralement suivie plus ou moins rapidement par l'apparition et la dissémination de bactéries résistantes. Par conséquent, un antibiotique n'a aucune possibilité de conserver la même efficacité anti-infectieuse au fil des années.
3. Plusieurs mécanismes de résistance ont été élucidés. Les gènes responsables de ces mécanismes sont présents sur le chromosome bactérien ou véhiculés par des éléments génétiques dotés d'une grande mobilité (comme les plasmides) qui permettent leur dissémination.
4. Les microorganismes acquièrent la résistance de différentes manières :
   a) La résistance peut être naturelle. Dans ce cas, il s'agit d'un caractère présent chez toutes les souches de la même espèce microbienne;
   b) Dans la majorité des cas, la bactérie acquiert toutefois la résistance *a posteriori*, après exposition au composé antimicrobien. Cette résistance acquise a comme caractéristique d'être présente chez certaines souches de l'espèce microbienne et se transmet aux générations subséquentes de ces souches;
   c) Les gènes de résistance aux antibiotiques ont généralement pour origine des microorganismes producteurs d'antibiotiques (notamment des bactéries et des champignons microscopiques) qui ont développé une forme d'immunité à leurs propres produits de synthèse (Marshall *et al.,* 1998).
5. Le phénomène de résistance n'est pas nouveau, malgré le parallèle établi entre l'usage des antibiotiques et l'émergence de ce phénomène chez les bactéries. En effet, les gènes de résistance sont présents *de facto* avant toute utilisation des antibiotiques en médecine humaine et animale. D'costa *et al.* (2011) ont décrit la présence de gènes de résistance aux β-lactamines, tétracycline et glycopeptides dans des sédiments de pergélisol datant de 30 000 ans et prélevés au Yukon. Lorsqu'un mécanisme de résistance à un antibiotique chez une bactérie est détecté pour la première fois, ce potentiel est déjà inscrit dans le code génétique des microorganismes; la mise en contact avec la substance antimicrobienne ne fait que favoriser l'expression du gène.

[23] Il est surtout question des bactéries puisque ces microorganismes sont largement impliqués dans la résistance microbienne.

Au vu de ces constats, on peut facilement déduire que l'apparition et l'usage des antibiotiques et autres substances antimicrobiennes a pu exercer une pression sélective sur les bactéries et autres microorganismes résistants présents dans l'environnement depuis des millénaires et favoriser ainsi leur émergence dans un premier temps, puis leur dissémination par la suite (D'costa *et al.*, 2011; Patrick *et al.*, 2004; Molstad *et al.*, 2002).

La dissémination de la résistance a été conditionnée par des facteurs propres aux microorganismes, comme la prévalence de la résistance à un antibiotique pour une espèce bactérienne donnée ainsi que la virulence et la prévalence des bactéries résistantes. À cela s'ajoutent les facteurs d'exposition continue (par contact direct ou indirect via la chaîne alimentaire) à un réservoir de bactéries résistantes et l'usage inapproprié des antibiotiques.

Visions dualistes quant aux effets négatifs des substances antimicrobiennes vétérinaires chez les humains

Selon Waters *et al.* (2011), les élevages à grande échelle sont des sources d'émergence de microorganismes résistants. Ils ont démontré l'existence de souches de *Staphylococcus* multirésistantes dans 47 % des échantillons de viande échantillonnés aux États-Unis. Smith *et al.* (2009), dans une étude réalisée en Ohio ainsi qu'en Illinois, avec des porcs, rapportent que la prévalence du *Staphylococcus* résistant à la méthiciline (SARM) était de 49 % dans les troupeaux et de 45 % chez les travailleurs s'occupant de ces animaux. Selon ces auteurs, les troupeaux de porcs porteurs de SARM serviraient de réservoirs. Ces données confirment de précédentes études ayant montré l'importante prévalence du SARM chez les travailleurs du secteur porcin aux Pays-Bas (de Neeling *et al.*, 2007; Huijsdens *et al.*, 2006; Voss *et al.*, 2005) ainsi qu'au Canada (Khanna *et al.*, 2008).

Le principe de précaution a été évoqué par les Européens pour limiter ou éliminer certaines pratiques ou certains usages (Signer, 2011). Ce principe a été à la base de la décision danoise de bannir l'usage de plusieurs agents antimicrobiens comme facteurs de croissance dès le milieu des années 1990. Cela n'est pas partagé en Amérique du Nord (Food and Drug Administration, 2010b; Marshall et Levy, 2011, Santé Canada, 2002a). Cette vision dualiste découle notamment du fait que plusieurs estiment que les évidences de transfert de la résistance des animaux aux humains seraient plutôt indirectes (European Food Safety Authority, 2011; Lipsitch, 2003; Tollefson et Karp, 2004). Dans ce contexte, le comité consultatif canadien sur l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux recommandait plutôt l'analyse de risque comme moyen de déterminer la pertinence ou non de certains usages, arguant qu'on ne peut pas cesser arbitrairement l'utilisation d'agents antimicrobiens sur le simple fait des risques allégués ou théoriques liés à la résistance (Santé Canada, 2002a). Cette approche est aussi celle des États-Unis, où le principe de précaution n'a pas été retenu (Marshall et Levy, 2011).

Dans ce contexte, Cox et Ricci (2008) précisent que les positions européennes et étasuniennes[24] divergent en matière de santé publique, l'une étant axée sur l'évitement du risque *a priori*, l'autre sur l'évaluation quantitative du risque (EQR — *quantitative risk*

[24] Par extension, on pourrait parler de la position canadienne qui est très similaire à celle des États-Unis.

assessment — QRA[25]). À l'époque où la décision européenne du bannissement s'élaborait, vers la fin des années 1990, Bailar et Travers (2002) soulignaient d'ailleurs l'absence d'analyse de risque quant à l'évaluation des effets des agents antimicrobiens vétérinaires sur la santé humaine.

L'un des arguments des opposants à un resserrement de l'usage des agents antimicrobiens vétérinaires est que cela provoquerait une augmentation des maladies chez les animaux ainsi que leur infection par des microorganismes pathogènes. Dans un tel contexte, le risque possible pour la santé humaine serait une augmentation de la transmission de maladies zoonotiques, notamment par les aliments (Signer *et al.*, 2008). En utilisant l'EQR et des données sur le comportement de la bactérie pathogène *Campylobacter*, Signer *et al.* (2008) ont estimé qu'une augmentation de maladies infectieuses chez les animaux, due à une diminution de l'usage des agents antimicrobiens, pourrait avoir un impact significatif chez les humains. Par ailleurs, selon Hurd *et al.* (2008), la probabilité d'un échec thérapeutique chez l'humain infecté par la bactérie pathogène *Campylobacter* résistante à un antibiotique couramment utilisé chez les animaux, le tylosin (comme promoteur de croissance, mais aussi en thérapie, entre autres chez le porc et le poulet à griller) serait de l'ordre de 1 sur 82 millions de cas. Sur cette base, les auteurs estiment que l'usage régulier du tylosin chez les animaux ne représente pas un risque notable de développement d'une résistance ayant un impact pour l'humain.

Le devenir ou la persistance des composés antimicrobiens ou des microorganismes résistants dans l'environnement est, par ailleurs, un autre aspect qui reste à clarifier. Ce qui est connu, c'est qu'à l'instar d'une multitude de composés d'origine anthropique, la dispersion environnementale des antibiotiques est universelle, tel que démontré par Sjolund *et al.* (2008), qui ont identifié des bactéries multirésistantes chez des oiseaux de la région arctique. On croit généralement que les souches microbiennes ayant acquis de la résistance continuent à survivre dans l'environnement et à transmettre cette capacité à d'autres microorganismes. Certaines études expérimentales, réalisées avec le ceftiofur, ont toutefois démontré le contraire, soit la disparition ou la non-persistance de souches résistantes après la cessation de l'usage de l'antibiotique (Lowrance *et al.*, 2007; Signer *et al.*, 2008).

Christian *et al.* (2003) ont cherché à savoir si des antibiotiques d'origine vétérinaire peuvent être trouvés dans l'eau de surface. Ils ont identifié des antibiotiques dans tous les échantillons, mais le lien avec une origine vétérinaire n'a été fait qu'avec quelques échantillons. Sur la base de l'ensemble des antibiotiques recherchés, il n'y avait pas de différence significative entre les échantillons provenant d'un milieu rural et ceux prélevés dans des régions urbaines.

Des traces de gènes véhiculant de l'antibiorésistance ont été retrouvées dans de l'eau potable aux États-Unis, mais il ne s'agissait pas spécifiquement de substances d'origine vétérinaire (Xi *et al.*, 2009). Les antibiotiques retrouvés dans les systèmes de production d'eau potable proviendraient du déversement des eaux usées urbaines dans les rivières et

[25] L'EQR est basée sur la modélisation mathématique de diverses données pour estimer le risque de morbidité ou de mortalité. Cette approche comporte habituellement quatre volets : la détermination des dangers, l'exposition de la population, la relation dose-réponse et la caractérisation des risques (Food and Drug Administration, 2003).

les fleuves dans lesquels l'eau à traiter est prélevée. Dans ce contexte, les sources seraient donc surtout d'origine humaine, particulièrement les eaux usées des villes (Segura *et al.*, 2009). Dans un contexte où une telle présence peut susciter la crainte, une revue de la littérature scientifique faite par Segura *et al.* (2009) précise que la plupart des systèmes de traitement de l'eau potable sont capables d'enlever les antibiotiques ou leurs métabolites. Par ailleurs, selon un rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2006a), « la problématique de santé publique de la contamination des eaux par des bactéries antibiorésistantes ou par des substances à visée antibiotique ne paraît pas actuellement prioritaire » (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, page 13).

L'ensemble des informations concernant les impacts potentiels des substances antimicrobiennes, leur persistance environnementale ainsi que la possibilité ou non qu'ils aient des effets sur la santé humaine, conduit à des interprétations divergentes, ce qui permet à certains d'affirmer que les effets sur les humains sont imprécis (Smith *et al.*, 2005). Cette incertitude est soulignée dans un rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments à propos de l'usage des antibiotiques en production animale : « il est actuellement impossible de quantifier raisonnablement et de suivre sur le temps les conséquences sanitaires de la résistance aux antibiotiques » (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2006b, page 160). Étant donné que la résistance microbienne est multifactorielle, découlant autant des usages humains que chez les animaux et qu'elle est le résultat de l'interaction entre l'exposition aux antibiotiques et la transmission entre les bactéries, il est donc difficile de conclure quant aux risques chez les humains (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2006b).

C'est à partir de telles observations contradictoires que les perspectives et les pistes de réflexion de l'évaluation des risques doivent s'élaborer, travail toutefois laborieux qui peut se solder par l'impossibilité d'un consensus. L'usage des agents antimicrobiens chez les animaux a des avantages réels pour la santé animale et humaine, mais il s'accompagne d'inconvénients notables. Le bénéfice de l'un par rapport à l'autre doit être apprécié en vue d'une prise de décision éclairée, laquelle doit prendre en compte plusieurs éléments, nommément la santé publique, mais aussi les données scientifiques, les aspects sociaux ainsi que les contraintes de gestion.

CONCLUSION

La résistance aux agents antimicrobiens (antibiorésistance) est un problème reconnu à l'échelle internationale. Pour la contrer, toute réduction de leur usage est salutaire. Les effets négatifs potentiels de l'usage des agents antimicrobiens vétérinaires sur la santé humaine ne font pas l'objet d'un consensus. Les proposants de restrictions importantes ou de bannissements estiment que le risque est suffisant pour appliquer le principe de précaution, alors que les opposants mentionnent que réduire les usages peut notamment entraîner une dégradation de la santé animale et une augmentation potentielle de transmission de maladies infectieuses aux humains. Les études et les constats scientifiques doivent être pris en compte, mais dans le contexte d'une absence de consensus et d'une vision dualiste du problème, d'autres aspects influent sur la prise de décision. Dans ce contexte, les décisions tiennent tout autant à des considérations sociales et politiques qu'à des constats scientifiques.

RÉFÉRENCES

Aarestrup FM, Jensen VF, Emborg HD, Jacobsen E, Wegener HC. (2010) .Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. *American Journal of Veterinary Research*, 71:726-733.

Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food (1999). *Microbial antibiotic resistance in relation to food safety*. The Stationery Office, London, 33 p. [http://www.poultry-health.com/library/antimicrobials/acmsf996.htm].

Agence de la santé publique du Canada (2006). Surveillance des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) chez les patients hospitalisés dans des hôpitaux canadiens de soins de courte durée participant au PCSIN, Résultats pour l'année 2006. Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PCSIN). [http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/reports-rapport/vre-erv06_result-fra.php]. Consulté le 11 août 2009.

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (2006a). Analyse des mécanismes qui aboutissent à la présence de bactéries antibiorésistantes dans les eaux – éléments d'évaluation des risques. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 15 p.

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (2006b). Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 214 p.

Alanis, A.J., 2005. Resistance to antibiotics: are we in post-antibiotic Era? *Archives of Medical Research*, 36: 697-705.

American Veterinary Medical Association (2006). *Position on antimicrobials in livestock feeds*. Pagination internet [www.avma.org]. Consulté le 14 février 2006.

American Veterinary Medical Association (2011). Pharmaceutical issues. [http://www.avma.org/advocacy/federal/legislative/112th/pharmaceutical.asp]. Consulté le 7 octobre 2011.

Anderson AD, Nelson JM, Rossiter S, Angulo FJ. (2003). Public health consequences of use of antimicrobial agents in food animals in the United States. Microb Drug Resist., 9:373-937.

Angulo, F.J., Nargund, V.N., and Chiller, T.C. (2004). Evidence of an association between use of antimicrobial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. *Journal of Veterinary Medicine; B Infectious Diseases and Veterinary Public Health* 51: 374-379.

Archambault, M. et J. Blouin (2006). *Évaluation de l'impact de l'arrêt de l'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance et de la modification de l'utilisation des antibiotiques à des fins thérapeutiques et préventives en médecine vétérinaire*. Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, 273 p. [Document préparé pour le ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec].

Agence de la santé publique du Canada (2007). *Salmonella Heidelberg – Résistance au ceftiofur chez des isolates provenant de viande de poulet vendue au détail et d'humains*. Agence de la santé publique du Canada, Gouvernement du Canada, 18 p. [http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/heidelberg/heidelberg-fra.php].

Agence de la santé publique du Canada (2008). *Fiche de renseignement - Staphylococcus aureus résistants à la méthicilline*. Agence de la santé publique du Canada. [http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/mrsa-fra.php].

Association canadienne des médecins vétérinaires. (2009 Utilisation des antimicrobiens chez les animaux. [http://veterinairesaucanada.net/ShowText.aspx?ResourceID=1495]. Consulté le 30 septembre 2011.

Auckenthaler, R, 1999. *Activité antibactérienne, spectre, mode d'action et cibles bactériennes*, pp 17-32. Dans Bergogne-Bérézin, E. et P. Dellamonica. *Antibiothérapie en pratique clinique*. Masson, Paris.

Bailar JC 3rd, Travers K. (2002). Review of assessments of the human health risk associated with the use of antimicrobial agents in agriculture. *Clin Infect Dis.* Suppl 3: S135-143.

Barton, M.D., 1998. Does the use of antibiotics in animals affect human health? *Australian Veterinary Journal*, 76: 177-180.

Barza M. (2002). Potential mechanisms of increased disease in humans from antimicrobial resistance in food animals. *Clinical Infectious Diseases*, 34 Suppl 3:S123-125.

Bergogne-Bérézin, E. et P. Dellamonica (1999). *Antibiothérapie en pratique clinique*. Masson, 496 p.

Black, J.G., 2005 Microbiology, principles and explorations. John Wiley & Sons, 807 p. et annexes.

Bonten, M. J,M. et E.M. Mascini (2003). The hidden faces of the epidemiology of antibiotic resistance. *Intensive Care Medicine*, 29: 1-2.

Bureau d'audiences publiques sur l'environnement (2003a). *Consultation publique sur le développement durable de la production porcine au Québec. Rapport Principal: l'inscription de la production porcine dans le développement durable*. Bureau d'audiences publiques sur l'environnement, Gouvernement du Québec, 251 p. [http://www.bape.gouv.qc.ca/sections/mandats/prod-porcine/index.htm].

Busani, L., Del Grosso, M., Paladini, C., Graziani, C., Pantosti, A., Biavasco, F., and Caprioli, A. (2004). Antimicrobial susceptibility of vancomycin-susceptible and -resistant enterococci isolated in Italy from raw meat products, farm animals, and human infections. *International Journal of Food Microbiology,* 97: 17-22.

Butaye, P., L.A. Devriese et F. Haesebrouck (2003). Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 16: 175-188.

Cardinal, L., D. Francoeur, M. Hamel, S. Kirouac et Y. Théberge (2003). *Programme national de santé publique 2003-2012. Ministère de la Santé et des Services sociaux*, Gouvernement du Québec, 132 p.

Casewell, M., C. Friis, E. Marco, P. McMullin et I. Phillips (2003). The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52: 159-161.

Christian, T, Schneider RJ, Fäber, HA, Skutiarek, D, Meyer, MT, Goldbach, HE. (2003). Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters. *Acta Hydrochim. Hydrobiol*., 31: 36-44.

Codes of Federal Rules (2011). *Subpart 530.41 Drugs prohibited for extralabel use in animals*. [http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2011/aprqtr/pdf/21cfr530.41.pdf]. Consulté le 6 janvier 2012.

Collignon, P. (2004) Antibiotic growth promoters. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54: 272.

Collignon, P., J.H. Powers, T.M. Chiller, A. Aidara-Kane et F.M. Aarestrup (2009) World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: a critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. *Clinical Infectious Diseases*, 49: 132-141.

Comité économique et social (2003). Avis du Comité économique et social sur la « proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux. 10 p.

Commission des Communautés européennes, 2001. *Communication de la Commission sur une stratégie communautaire de lutte contre la résistance antimicrobienne*. 22 p.

Commission des Communautés européennes, 2008. Rapport de la Commission au Conseil et au Parlement européen relatif à l'utilisation des coccidiostatiques et histomonostatiques en tant qu'additif pour l'alimentation animale. 18 p. [http://ec.europa.eu/food/food/animalnutrition/feedadditives/docs/Report-Coccs-233-2008-FR.pdf]. Consulté le 5 janvier 2010.

Commission européenne (2002). *La Commission propose de nouvelles règles de sécurité pour les additifs utilisés dans l'alimentation animale et l'interdiction de l'emploi des antibiotiques comme facteurs de croissance*. Communiqué de presse IP/02/466, du 25 mars 2002, 3 p.

Commission européenne (2005). *Interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour animaux*. Communiqué de presse IP/05/1687 du 22 décembre, 2 p.

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (2007). *Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health*. European Medicines Agency, 24 p. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/10/WC500005152.pdf].

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (2009). *Revised reflection paper on the use of 3rd and 4th generation cephalosporins in food producing animals in the European union: development of resistance and impact on human and animal health*. European Medicines Agency, 37 p. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004307.pdf].

Comyn, Gillian. (2003). Extra-label Drug Use in Veterinary Medicine. FDA Veterinarian Newsletter March/April 2003 Volume XVIII, N° 2. [http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/FDAVeterinarianNewsletter/ucm100268.htm]. Consulté le 13 octobre 2009.

Conseil du médicament (2007). *Cadre de référence relatif à l'usage optimal des anti-infectieux et au suivi de l'utilisation de ces médicaments en milieu hospitalier*. Conseil du médicament, Gouvernement du Québec, 76 p.

Cox LA Jr, Ricci PF. (2008). Causal regulations vs. political will: why human zoonotic infections increase despite precautionary bans on animal antibiotics. *Environment International*, 34:459-475.

Danish Veterinary and Food Administration (2009). Distribution and use of veterinary drugs in Denmark. [http://www.uk.foedevarestyrelsen.dk/AnimalHealth/Veterinary_drugs/forside.htm]. Consulté le 15 octobre 2009.

DANMAP (2002) *DANMAP 2002: Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobials resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark*. Danish Institute for Food and Veterinary Research. 69 p.

DANMAP (2008) *DANMAP 2007: Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobials resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark*. Danish Institute for Food and Veterinary Research, 107 p.

DANMAP (2009) *DANMAP 2007: Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobials resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark*. Danish Institute for Food and Veterinary Research, 130 p.

DANMAP (2011) DANMAP 2010: *Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobials resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark*. Danish Institute for Food and Veterinary Research, 156 p.

De Neeling, A.J. M.J.M. van den Broek, E.C. Spalburg, M.G. van Santen-Verheuvel, W.D.C. Dam-Deisx, H.C. Boshuizen, A.W. van de Giessen. E. van Duijkeren et X.W. Huijsdens (2007). High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Veterinary Microbiology*, 122: 366-372.

D'Costa, V.M., K.M. McGrenn, D.W. Hughes et G.D. Wright (2006). Sampling the antibiotic resistome. *Science*, 311: 374-377.

D'Costa, V.M., C.E. King, L. Kalan, M. Morar, W.W.L. Sung, C. Schwarz, D. Froese, G. Zazula, F. Calmels, R. Debruyne, G.B. Golding, H.N. Poinar, G.D. Wright. (2011), Antibiotic resistance is ancient. *Nature*, 477:457-461.

Dutil, L., R. Irwin, R. Finley, L.K. Ng, B. Avery, P. Boerlin, A.-M. Bourgault, L. Cole, D. Daignault, A. Desruisseau, W. Demczuk, L. Hoang, G. B. Horsman, J. Ismail, F. Jamieson, A. Maki, A. Pacagnella, et D. Pillai (2010), Ceftiofur Resistance in *Salmonella enterica* Serovar Heidelberg from Chicken Meat and Humans, Canada. *Emerging Infectious Diseases*, 16: 48-54. [http://www.cdc.gov/EID/content/16/1/48.htm]. Consulté le 4 janvier 2010.

Engberg, J., Aarestrup, F. M., Taylor, D. E., Gerner-Smith, P., et I Nachamkin (2001). Quinolone and Macrolide Resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance Mechanisms and Trends in Human Isolates. Emerging and Infectious Diseases, 7: 24-34.

Épidémio–Qualité inc. (2004). *Évaluation des impacts d'un arrêt de l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance dans le secteur porcin et des alternatives à ceux-ci*. Rapport présenté au Centre de développement du porc du Québec, 124 p.

Épidémio-Qualité inc. (2006). *Étude sur l'usage actuel des antibiotiques en production porcine au Québec dans le groupe croissance-finition : évaluation de l'utilisation des facteurs de croissance*. 75 p. [Sommaire exécutif de deux pages disponible à : [http://www.cdpqinc.qc.ca/document/sommaire_exécutif_antibiotiques.pdf].

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (1999). *Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use in veterinary medicine*, 81 p. et annexes.

European Commission. 1999. *Opinion of the scientific steering committee on antimicrobial resistance*, 121 p.

European Food Safety Authority (2011). Scientific opinion on the public health risk of bacterial strains producing extended-spectrum β-lactamases and/or AmpC β-lactamases in food and food-producing animals. *EFSa Journal*, 9(8): 2322 (95 pages). [http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2322.htm].

European Parliament and Council. 2003. Regulation (EC) No. 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition. *Official Journal of the European Union*, L268: 29-43.

Expert Panel on Antibiotic Resistance (2005). *A review of the impact of the use of antimicrobials in animals and plants on the development of antimicrobial resistance in human bacterial pathogens*, 137 p.

FAO/OIE/WHO (2003). *Joint FAO/OIE/WHO expert workshop on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance: scientific assessment*. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Organization for Animal Health, World health Organization, 38 p. [http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/nov2003/en/].

FAOSTAT (2009). [http://faostat.fao.org/site/339/default.aspx.]. Consulté le 18 septembre 2009.

Fey PD, Safranek TJ, Rupp ME, Dunne EF, Ribot E, Iwen PC, Bradford PA, Angulo FJ, Hinrichs SH. (2000). Ceftriaxone-resistant salmonella infection acquired by a child from cattle. *New England Journal of Medicine*, 342:1242-1249.

Finch, R.G., D. Greenwood, S.R. Norrby et R.J. Whitley (2003). *Antibiotic and chemotherapy*. Churchill Livingstone, 1000 p.

Fink-Gremmels, J., Brugère-Picoux, J., Kruse, H. et Johnston, A.M. (2003). Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health on the Human Health Caused by the Use of Fluoroquinolones in Animals. European Commission, 44 p.

Food and Drug Administration (2002) *Reminder -- Extra-Label Use of Fluoroquinolones Prohibited* [http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/ucm074874.htm]. Consulté le 4 janvier 2010.

Food and Drug Administration (2003). Guidance for industry # 152; evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria on human health concern, 35 p. [http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM052519.pdf]. Consulté le 13 juillet 2010.

Food and Drug Administration (2004). *Proposal to withdraw approval of the new animal drug application for enrofloxacin for poultry.* Department of Health and Human Services, (Docket No. 00N-1571) [http://www.regulations.gov/fdmspublic/component/main?main=DocumentDetail&o=09000064804cbe3d]. Consulté le 5 juin 2009.

Food and Drug Administration (2008a). New Animal Drugs: cephalosporins drugs, extralabel animal drug use, order of prohibition. *Federal register*, 73(129): 38110-38113.

Food and Drug administration (2008b). *Voluntary withdrawals*. [http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/UCM042864.pdf]. Consulté le 2 septembre 2009.

Food and Drug Administration (2008c). FDA revoques order prohibiting extralabel use of cephalosporin. United States Food and Drug Administration [http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm054431.htm]. Consulté le 15 janvier 2010.

Food and Drug Administration (2009a). *Summary report on antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals*. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, 4 p. [http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/AnimalDrugUserFeeActADUFA/UCM231851.pdf]. Consulté le 9 septembre 2011.

Food and Drug Administration (2009b) National Antimicrobial Resistance Monitoring System – Enteric Bacteria (NARMS): 2006 Executive Report. Rockville, MD. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration [http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/ucm182896.htm]. Consulté le 13 octobre 2009.

Food and Drug Administration (2009c). FDA order prohibits extralabel use of fluoroquinolones and glycopeptides. Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine, [http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm127904.htm]. Consulté le 23 juillet 2010.

Food and Drug Administration (2010a). Sales of Antibacterial Drugs in Kilograms. Food and Drug Administration, Office of Surveillance and Epidemiology, 7 p. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM261174.pdf].

Food and drug Administration (2010b). *The judicious use of medically important antimicrobial drugs in food-producing animal (Draft Guidance)*. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine, 19 p. [http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm217464.htm]. Consulté le 23 juillet 2010.

Food and drug Administration (2010c). Draft Guidance: The judicious use of medically important antimicrobial drugs in food-producing animal; availability. *Federal Register,* 75(124): 37450-37451.

Food and Drug Administration (2012a). *Cephalosporin order of prohibition*. [http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm285704.htm]. Consulté le 6 janvier 2012.

Food and Drug Administration (2012b). New Animal drugs; cephalosporin Drugs; extralabel animal drug use; order of prohibition. *Federal Register*, 77(4): 735-745 [http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-01-06/pdf/2012-35.pdf]. Consulté le 6 janvier 2012.

Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine (1999). *A proposed framework for evaluation and assuring the human safety of the microbial effects of antimicrobial new animal drugs intended for use in food-producing animals*, 20 p. [pagination internet]

Gouvernement du Canada (2009a). *Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (PICRA)*; rapport 2006. Agence de la santé publique du Canada, 154 p.

Grave, K., V. Jensen, K. Odensvik, M. Wierup et M. Bangen (2006). Usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following termination of antimicrobial growth promoter use. *Preventive Veterinary Medicine*, 75: 123-132.

Greenwood, D. et R. Whitley (2003b). *Modes of action*. Dans Finch, R.G., D. Greenwood, S. Ragnar Norrby et R.J. Whitley. *Antibiotic and chemotherapy*. Churchill Livingstone, 8th edition: 11-14.

Hauser, A.R. (2007). *Antibiotics basics for clinicians: chosing the right antibacterial agent*. Wolters Kluver, Lippincott Williams & Wilkins, 318 p.

Hayes, D.J. et H.H. Jensen (2003). *Lessons from the Danish ban on feed-grade antibiotics*. Center for Agricultural and Rural Development, Iowa State University, 12 p.

Hoszowski A et D Wasyl, (2001). Typing of *Salmonella* enterica subsp. Enterica serovar Mbandaka Isolates, *Veterinary Microbiology*, vol. 80 (2001): 139-148.

House of Lords (1998). *Resistance to antibiotics and other antimicrobials agents*. Select Committee on Science and Technology; 7th report session. The Stationery Office, London [pagination multiple].

House of Representatives (2009). T*o amend the federal Food, Drug, and Cosmetic Act to preserve the effectiveness of medically important antibiotics used in the treatment of human and animal diseases*. 15 p. (H.R. 1549), 15 p. 111th Congress (2009-2010) H.R. 1549.IH [http://thomas.loc.gov/cgi-bin/query/D?c111:2:./temp/~c111SwBjVo::]. Consulté le 8 septembre 2011.

House of Representatives (2011) *Preservation of antibiotics for medical treatment act of 2011*. 16 p. 112th Congress (2011-2012) H.R. 965.IH. http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-112hr965ih/pdf/BILLS-112hr965ih.pdf Consulté le 8 septembre 2011.

Hsueh P-R, L-J Teng, S-P Tseng, C-F Chang, J-H Wan, J-J Yan, C-M Lee, Y-C Chuang, W-K Huang, D Yang, J-M Shyr, K-W Yu, i-S Wang, J-J Lu, W-C Ko, J-J Wu, F-YChang, Y-C Yang, Y-J Lau, Y-C Liu, C-Y Liu, S-W Ho, et K-T Luh (2004). Ciprofloxacin-Resistant *Salmonella* enterica Typhimurium and Choleraesuis from Pigs to Humans, Taiwan, *Emerging Infectious Diseases*, vol. 10: 60-68.

Huijsdens XW, van Dijke BJ, Spalburg E, van Santen-Verheuvel MG, Heck ME, Pluister GN, Voss A, Wannet WJ, de Neeling AJ. Community-acquired MRSA and pig-farming. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 10: 5:26.

Hummel, R, Tschäpe, H et Witte, W. (1986). Spread of plasmid-mediated nourseothricin resistance due to antibiotic use in animal husbandry. *J. Basic Microbiology,* 8: 461-466.

Humphrey TJ, Jorgensen F, Frost JA, *et al*. (2005). Prevalence and subtypes of ciprofloxacin-resistant Campylobacter spp. in commercial poultry flocks before, during, and after treatment with fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* ; 49:690–698.

Hunter, J.E., Bennett, M., Hart, C.A., Shelley, J.C., et Walton, J.R. (1994). Apramycin-resistant Escherichia coli isolated from pigs and a stockman. *Epidemiology and Infection,* 112: 473-480.

Hurd HS, Doores S, Hayes D, Mathew A, Maurer J, Silley P, Singer RS, Jones RN. (2004). Public health consequences of macrolide use in food animals: a deterministic risk assessment. *J Food Prot.* 2004; 67: 980-992.

Hurd HS, Malladi S. (2008). A stochastic assessment of the public health risks of the use of macrolide antibiotics in food animals. *Risk Analysis*, 28: 695-710.

Jensen, L.B., Hammerum, A.M., Poulsen, R.L., and Westh, H. (1999). Vancomycin-resistant *Enterococcus* faecium strains with highly similar pulsed-field gel electrophoresis patterns containing similar Tn1546-like elements isolated from a hospitalized patient and pigs in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43: 724-725.

Jensen, L.B., Angulo, F.J., Molbak, K. et Wegener, H.C. (2008). Human health risks associated with antimicrobial use in animals. Dans: Guardabassi, L., Jensen, L.B. et Kruse, H., *Guide to antimicrobials use in animals*, Blackwell Publishing, pp.: 13-26.

Jensen, V.F., J. Neimann, A.M. Hammerum, K. Mølbak et E.C. Wegener (2004). Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? An unbiased review? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54: 274-275.

Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance. 1999. *The use of antibiotics in food-producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals and humans*. Department of Health and Aged Care, Department of Agriculture, Fisheries and Forestry, Commonwealth of Australia, 238 p.

Kemper, N. (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological indicators*, 8:1-13.

Khachatourians, G.C. (1998). Agriculture use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. *Canadian Medical Association Journal*, 159: 1129-1136.

Khanna, T., R. Friendship, C. Dewey and J.S. Weese (2008). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Veterinary Microbiology*, 128: 298-303.

Klopfenstein, C. (2004a). Les antibiotiques comme facteur de croissance; un risque pour la santé humaine? *Porc Québec*, Juin, 4 p.

Kühn I, Iversen A, Finn M, Greko C, Burman LG, Blanch AR, Vilanova X, Manero A, Taylor H, Caplin J, Domínguez L, Herrero IA, Moreno MA, Möllby R. (2005). Occurrence and relatedness of vancomycin-resistant enterococci in animals, humans, and the environment in different European regions. *Applied Environmental Microbiology*, 71: 5383-90.

Laine, T., M. Yliaho, V. Myllys, T. Pohjanvirta, M. Fossi et M. Anttila (2004). The effect of antimicrobial growth promoter withdrawal on the health of weaned pigs in Finland. *Preventive Veterinary Medicine*, 66: 163-174.

Lauderdale TL, Shiau YR, Wang HY, Lai JF, Huang IW, Chen PC, Chen HY, Lai SS, Liu YF, Ho M. (2007) Effect of banning vancomycin analogue avoparcin on vancomycin-resistant enterococci in chicken farms in Taiwan. *Environnemental Microbiology*, 9:819-23.

Laval, A. (2003). *Produire du porc sans facteurs de croissance antibiotiques (antibiotiques régulateurs de flore ou ARF)*. Colloque sur la production porcine, Centre de référence en agriculture et agroalimentaire du Québec, 12 p.

Lehmann, R.P. (1972). Implementation of the recommendations contained in the Report to the Commissionner concerning the use of antibiotics on animal feed. *Journal of Animal Science*, 35: 1340-1341.

Lévesque, J., C. Klopfenstein et J. Rivest (2011). *Effet des antimicrobiens à titre de facteur de croissance chez le porc de statut conventionnel et période de croissance-finition*. Centre de développement du porc du Québec, 44 p.

Levy SB, GB. Fitzgerald, et AB. Macone (1976a). Spread of Antibiotic-Resistant Plasmids from Chicken to Chicken and from Chicken to Man *Nature*, vol. 260, no. 5546: 40-42;

Levy SB, GB. Fitgerald, et AB. Macone (1976b). Changes in Intestinal Flora of Farm Personnel after Introduction of a Tetracycline-Supplemented Feed on a Farm, *New England Journal of Medicine*, vol. 295: 583-588.

Lipsitch, M. (2003). Antibiotic resistance – the interplay between antibiotic use in animals and human beings. *The Lancet Infectious Diseases*, 8: 47-51.

Lowrance TC, Loneragan GH, Kunze DJ, Platt TM, Ives SE, Scott HM, Norby B, Echeverry A, Brashears MM. (2007). Changes in antimicrobial susceptibility in a population of *Escherichia coli* isolated from feedlot cattle administered ceftiofur crystalline-free acid. *American Journal of Veterinary Research*, 68:501-507.

Lubick, N (2011) Tools for tracking antibiotic resistance. *Environmental Health Perspectives*, 119: A215-A217.

Marshall CG, Lessard IA, Park I, Wright GD. (1998). Glycopeptide antibiotic resistance genes in glycopeptide-producing organisms. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 42:2215-2220.

Marshall, B.S. et S.B. Levy (2011). Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clinical Microbiology Reviews*, 24: 718-733.

McDermott, P.F., R.D. Walker et D.G. White, 2003. Antimicrobials: modes of action and mechanisms of resistance. *International Journal of Toxicology*, 22: 135-143.

McEwen, S. (2002). L'utilisation au Canada d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation : les conséquences pour la résistance et la santé humaine. Rapport du Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine. 229 p. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/vet/amr-ram_final_report-rapport_06-27_cp-pc-fra.php].

Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation (2010). Stratégie québécoise de santé et de bien-être des animaux, 20 p. [http://www.mapaq.gouv.qc.ca/fr/md/Publications/Pages/Details-Publication.aspx?guid={73c2b389-7e03-44ad-bcf7-11b7d15b5edb}].

Ministère de la Santé et des Services sociaux (2003). *Mémoire national de santé publique présenté à la Commission sur le développement durable de la production porcine au Québec*, avril 2003. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 64 p. [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/4b1768b3f849519c852568fd0061480d/cd4ca9bdd4de380585256d820054e385?OpenDocument].

Ministère de la Santé et des Services sociaux (2007a). *L'avenir de l'agriculture et de l'agroalimentaire québécois : des alliances à bâtir pour une population en santé*. Mémoire du directeur national de santé publique et sous-ministre adjoint présenté à la Commission sur l'avenir de l'agriculture et l'agroalimentaire québécois, septembre 2007. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 36 p. [http://www.caaaq.gouv.qc.ca/userfiles/File/Memoires%20nationales%20Montreal/30-M-Directeur_national_sante_publique.pdf].

Ministère de la Santé et des Services sociaux (2007b). *Mémoire du directeur national de santé publique et sous-ministre adjoint présenté à la Commission sur l'avenir de l'agriculture et l'agroalimentaire québécois; document de soutien aux recommandations 1b) et 1d)*, septembre 2007. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 19 p. [http://www.caaaq.gouv.qc.ca/userfiles/File/Memoires%20nationales%20Montreal/30-M-Directeur_national_sante_publique_Annexe1.pdf].

Molstad S, Lundborg CS, Karlsson AK, Cars O. 2002. Antibiotic prescription rates vary markedly between 13 European countries. *Scand J Infect Dis*.34:366–71.

Nelson, J.M., Chiller, T.M., Powers, J.H., and Angulo, F.J. (2007). Fluoroquinolone-Resistant Campylobacter Species and the Withdrawal of Fluoroquinolones from Use in Poultry: A Public Health Success Story. *Food Safety*. 44: 977-980.

New Zealand Food Safety Authority (2005). *Regulatory control of antibotics to manage antibiotic resistance; annual report 2004*, 26 p. [http://foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/technical-reports/Regulatory_Control_Antibiotics-Chemicals_Medicines.pdf].

Norm/Norm-Vet (2009) NORM, NORM_VET 2009; usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance on Norway. Norwegian Institute of Public Health, 84 p. [http://www.unn.no/getfile.php/UNN-Internett/Fagfolk/www.antibiotikaresistens.no/NORM-09/NORM_VET_2009.pdf].

Office québécois de la langue française (2006). *Grand dictionnaire terminologique* [http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/].

Parlement européen (2003). *Règlement no 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux.* [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003R1831:FR:NOT]. Consulté le 22 septembre 2003.

Patrick DM, Marra F, Hutchinson J, Monnet DL, Ng H, Bowie WR. (2004). Per capita antibiotic consumption: how does a North American jurisdiction compare with Europe? *Clin Infect Dis.*;39: 11–17.

Phillips, I., M. Casewell, T. Cox, B. De Groot, C. Friis, R. Jones, C. Nightingale, R. Preston et J. Waddell (2004) Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53: 28-52.

Prescott, J.F., J. Szkotnicki, J.T. McClure, R.J. Reid et D.F. Léger (2011). *Antimicrobial stewardship in Canadian agriculture and veterinary medicine: how is Canada doing and what still needs to be done; Conference report*. 20 p. [http://www.cvent.com/events/antimicrobial-stewardship-in-canadian-agriculture-and-veterinary-medicine-how-is-canada-doing-and-wh/archived-c84cd7d5f92b418ab3feb13ac329e4ca.aspx].

Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (2011). *Augmentation de Campylobacter resistant à la ciprofloxacine dans la viande de poulet vendue au détail en Colombie-Britannique et an Saskatchewan*. [http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/pdf/Campylobacter-fra.pdf]. Consulté le 6 janvier 2012.

Pronovost, J., P. Tremblay et M. Dumais (2008). *Agriculture et agroalimentaire: assurer et bâtir l'avenir.* Commission sur l'avenir de l'agriculture et de l'agroalimentaire québécois, 272 p. [http://www.caaaq.gouv.qc.ca/userfiles/File/Dossiers%2012%20fevrier/RapportFr_haute.pdf]. Consulté le 20 juillet 2011.

Sanders, P. (2005). L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale. *Bull. Acad. Vet. France*, 158: 137-143.

Santé Canada (2002a). *L'utilisation au Canada d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation : les conséquences pour la résistance et la santé humaine*. Rapport du Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine, 229 p. [http://www.bape.gouv.qc.ca/sections/mandats/prod-porcine/documents/SANTE25-1.pdf].

Santé Canada (2002b) *Loi sur les aliments et drogues, règlement sur les aliments et drogues – modifications – IPA d'usage humain*. Direction générale des produits de santé et des aliments. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compli-conform/q7a-fra.pdf]. Consulté le 22 septembre 2009.

Santé Canada (2002c). *Réponse proposée au rapport du Comité consultatif d'experts sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences sur la résistance et la santé humaine*. 29 p. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/vet/amr-ram_final_response-reponse_ac-cc_cp-pc-fra.php].

Santé Canada (2003a). *Faits saillants de la consultation avec les représentants provinciaux/territoriaux sur la résistance aux antimicrobiens* (7 février 2003), 13 p.

Santé Canada (2004). *L'utilisation des médicaments vétérinaires non approuvés*. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/faq/faq_unapproved-nonapprouves_drugs-medicaments-fra.php]. Consulté le 25 août 2009.

Santé Canada (2005a). *État actuel des travaux sur les mesures de gestion des risques concernant la résistance aux antimicrobiens due à l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation*. 46 p.

Santé Canada (2005b). *Résistance aux antimicrobiens (RAM). Communiqué aux intervenants, Direction des médicaments vétérinaires*, Volume V, numéro 4 (décembre 2005), 7 p. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/part/com/communiques/si-ii_communique_06-2006-fra.php].

Santé Canada (2009). *Catégorisation des médicaments antimicrobiens basée sur leur importance en médecine humaine*. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/vet/consultations/amr_ram_hum-med-rev-fra.php]. Consulté le 13 octobre 2009.

Sapkota AR, Hulet RM, Zhang G, McDermott P, Kinney E, Schwab K, Joseph SW. (2011). Lower Prevalence of Antibiotic-resistant Enterococci On U.S. Conventional Poultry Farms That Transitioned to Organic Practices. *Environnemental Health Perspectives*. Publié électroniquement le 10 août 2011. [http://ehp03.niehs.nih.gov/article/info:doi/10.1289/ehp.1003350].

Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health (2003). *Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health on the human health risk caused by the use of fluoroquinolones in animals*. European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, 45 p.

Segura PA, François M, Gagnon C, Sauvé S (2009). Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters. *Environnemental Health Perspectives*, 117:675-684.

Sharma, V.D. 2006. Re-*Assessment of Efficacy of Antimicrobial Growth Promotants*. Presentation at the Third Meeting of the Expert Advisory Committee on AMR Risk Assessment Gatineau, Québec; May 17, 2006.

Sharfstein (2009). Preservation of Antibiotics For Medical Treatment Act of 2009. Congressional testimony 2009. [http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm171715.htm]. Consulté le 13 octobre 2009.

Shea, K.M. (2004). Nontherapeutic use of antimicrobial agents in animal agriculture: implications for pediatrics. *Pediatrics*, 114: 862-868.

Signer, R. (2010). *Testimony of Dr Randall Singer, Associate Professor of Epidemiology, University of Minnesota*. Subcommittee on Health, Committee on Energy and Commerce, United States House of Representatives; Antibiotic Resistance and the Use of Antibiotic in Animal Agriculture. [http://republicans.energycommerce.house.gov/Media/file/Hearings/Health/071410_Antibiotic_resistanceIII/Singer%20Testimony.pdf]. Consulté le 12 octobre 2011.

Signer RS, Cox LA Jr, Dickson JS, Hurd HS, Phillips I, Miller GY (2007). Modeling the relationship between food animal health and human foodborne illness. *Preventive Veterinary Medicine*, 16:186-203.

Signer, R.S., Finch, R., Wegener, H.C., Bywater, R., Walters, J., and Lipsitch, M. (2003). Antibiotic resistance--the interplay between antibiotic use in animals and human beings. *Lancet Infectious Diseases,* 3: 47-51.

Signer RS, Patterson SK, Wallace RL. (2008). Effects of therapeutic ceftiofur administration to dairy cattle on *Escherichia coli* dynamics in the intestinal tract. *Applied and Environmental Microbiology*, 74:6956-6962.

Sjölund M, Bonnedahl J, Hernandez J, Bengtsson S, Cederbrant G, Pinhassi J, Kahlmeter G, Olsen B. (2008). Dissemination of multidrug-resistant bacteria into the Arctic. *Emerging Infectious* Diseases, 14:70-72.

Slaughter, L. (2011). *Slaughter Reintroduces the Preservation of Antibiotics for Medical Treatment Act*. [http://healthimpactnews.com/2011/congresswoman-slaughter-fights-to-keep-antibiotics-effective-reduce-unnecessary-use-in-animals/]. Consulté le 9 septembre 2011.

Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, Leano FT, Bender JB, Wicklund JH, Johnson BP, Moore KA, Osterholm MT. (1999). Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *New England Journal of Medicine*, 340:1525-1532.

Smith, D.L. J. Dushoff et J. Glenn Morris (2005). Agricultural antibiotics and human health. *PloS Medicine*, 2: 731-735.

Smith DL, Harris AD, Johnson JA, Silbergeld EK, Morris JG Jr. (2002). Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria. *Proc Natl Acad Sc*i U S A., 99: 6434-6439.

Smith TC, Male MJ, Harper AL, Kroeger JS, Tinkler GP, Moritz ED, Capuano AW, Herwaldt LA, Diekema DJ. (2009). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in midwestern U.S. swine and swine workers. [http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0004258].

Sorum, M., G. Holstad, A. Lillehaug et H. Kruse (2004). Prevalence of vancomycin resistant enterococci on poultry farms extablished after the ban of avoparcin. *Avian Diseases*, 48: 823-828.

Sorum. M., P.J. Johnsen, B. Aasnes, T. Rosvoll, H. Kruse, A. Sundsfjord et G.S. Simonsen (2006) Prevalence, persistence, and molecular characterization of glycopeptide-resistant enterococci in norwegian poultry and poultry farmers 3 to 8 years after the ban of avoparcin. *Applied and Environmental Microbiology*, 72: 516-521.

Swann, M.M., 1969. *Report of the Joint Committee on the use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine*. Her Majesty's Stationery Office, 293p [Note : ce rapport n'existe pas en format électronique. On peut cependant consulter les principales recommandations dans divers sites et autres documents; voir notamment le « Joint Food Safety and Standards Group, 1999].

Swedish Ministry of Agriculture (1998). *The Swedish model of animal production*, 28 p.

Thibodeau, A., P. Fravalo, S. Laurent-Lewandowski, E. Guévremont, S. Wuessy wet A. Letellier (2011). Presence and characterization of *Campylobacter jejuni* in organically raised chickens in Québec. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 75: 298-307.

Tollefson, L. (2004). Factual errors in review article. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54: 271.

Tollefson, L., and Karp, B.E. (2004). Human health impact from antimicrobial use in food animals. *Médecine et Maladies Infectieuses* 34: 514-521.

Unicomb, L., J. Gerguson, T.V, Riley et P. Collignon (2003). Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* isabsent from isolates, Australia. *Emerging Infectious Diseases*, 9: 1482-1483.

United States Government Accountability Office (2004). *Antibiotic resistance; federal agencies need to better focus efforts to address risk to human from antibiotic use in animals*, 95 p.

United States Government Accountability Office (2011). *Antibiotic resistance; agencies have made limited progress addressing antibiotic use in animals*, 77 p.

United States Pharmacoepial Convention (2007). Fluoriquinolones (veterinary systemic). United States Pharmacoeial Convention, 26 p. [http://vetmed.tamu.edu/common/docs/public/aavpt/fluoroquinolones.pdf]. Consulté le 6 octobre 2011.

Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerging Infectious Diseases*, 11:1965-1966.

Walsh, C. (2003). Antibiotics; actions, origins, resistance. ASM Press, 335 p.

Waters AE, Contente-Cuomo T, Buchhagen J, Liu CM, Watson L, Pearce K, Foster JT, Bowers J, Driebe EM, Engelthaler DM, Keim PS, Price LB (2011). Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* in US Meat and Poultry. *Clinical Infectious Diseases*, 52:1227-1230.

Weiss, K., R. Blais, A. Fortin, S. Lantin et M. Gaudet (2011). Impact of a multipronged education strategy on antibiotic prescribing in Quebec, Canada. *Clinical Infectious Diseases*, 53: 433-439.

Werner, G., T M Coque, A M Hammerum, R Hope, W Hryniewicz, A Johnson, I Klare, K G Kristinsson, R Leclercq, C H Lester, M Lillie, C Novais, B Olsson-Liljequist, L V Peixe, E Sadowy, G S Simonsen, J Top, J Vuopio-Varkila, R J Willems, W Witte, N Woodford (2008). Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveillance*; 13: 11 pages.

White, D.G., Zhao, S., Simjee, S., Wagner, D.D., and McDermott, P.F. (2002). Antimicrobial resistance of foodborne pathogens. *Microbes and Infection,* 4: 405-412.

Wierup, M. (1998). Preventive methods replace antibiotic growth promoters: ten years experience from Sweden. *Alliance for the Prudent Use of Antibiotics Newsletter*, 16(2): 1-2.

Wierup, M. (1999). *The Swedish experience of limiting antimicrobial use*. Ontario Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs, 8 p.

Wierup, M. (2001). The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. *Microbial Drug Resistance*, 7: 183-190.

Witte, W. (1998). Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science*, 279: 996-997.

Witte, W. (2000). Selective pressure by antibiotic use in livestock. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 16: S19-S24.

Witte, W., Tschäpe, H., Klare, I. and Werner, W (2000). Antibiotic in animal feed. *Acta Veterinaria Scandinavia*, 93(Suppl): 37-45.

World Health Organization (1997). *The medical impact of antimicrobial use in food animals*., 24 p. [http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_EMC_ZOO_97.4.pdf].

World Health Organization (2000). *WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intented for food*, 23 p.

World Health Organization, 2001a. *Monitoring antimicrobial usage in food animals for the protection of human health*. 23 p. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.11.pdf].

World Health Organization, 2001b. *WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance*, 99 p.

World Health Organization, 2001c. *Antibioresistance: synthesis of recommendations by expert policy groups*. 155 p.

World health Organization (2003). *Impacts of antimicrobial growth promoter termination in Denmark*, 60 p.

World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations et World Organization for Animal Health (2003). *Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on non-human Antimicrobial usage and antimicrobial resistance: scientific assessment*, 38 p.

Xi C, Zhang Y, Marrs CF, Ye W, Simon C, Foxman B, Nriagu J. Prevalence of antibiotic resistance in drinking water treatment and distribution systems. *Applied and Environnemental Microbiology*, 75:5714-5718.

Zhanel GG, Lam A, Schweizer F, Thompson K, Walkty A, Rubinstein E, Gin AS, Hoban, DJ, Noreddin AM and Karlowsky JA. Ceftobiprole: A review of a broad spectrum and anti-MRSA cephalosporin. *American Journal Clinical Dermatology*, 9:245-254.

Zhang Q. (2008). Antimicrobial resistance in Campylobacter: Global trend, mechanisms of emergence and ecological fitness. Conférence canadienne sur le Campylobacter 2008, Montréal, Canada. [http://www.iseek.com/iseek/search.nav.html;jsessionid=BA68BDAA1E01DF7F2B5675161939DBCC?c=553c62f3az1352aef214e&s=x1%40x2%40x3%40x4%40x5%40y1d%40v0&et=&ex=(x1)(x2)(x3)(x4)(x5)(x6)(v0)&p=1&rs=&rsd=].

N° de publication : 1540

EXPERTISE
CONSEIL

INFORMATION

FORMATION

RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION

COLLABORATION
INTERNATIONALE

LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

www.inspq.qc.ca

Institut national
de santé publique
Québec